MUNDO CIENTIFICO

LA RECHERCHE

Nº 171 • Septiembre 1996 • 675 Ptas.

La sangre contaminada

El misterio de la pieza «Jorge Caridad»

Concurso científico

El origen del perro

Variabilidad y sida

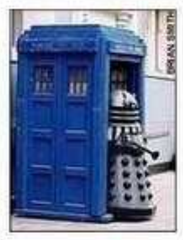
Láseres y química

LA FERTILIDAD MASCULINA AMENAZADA

00171

ESPACIO DE PUBLICIDAD

EX LIBRIS Scan Digit



The Doctor

http://thedoctorwho1967.blogspot.com.ar/

http://el1900.blogspot.com.ar/

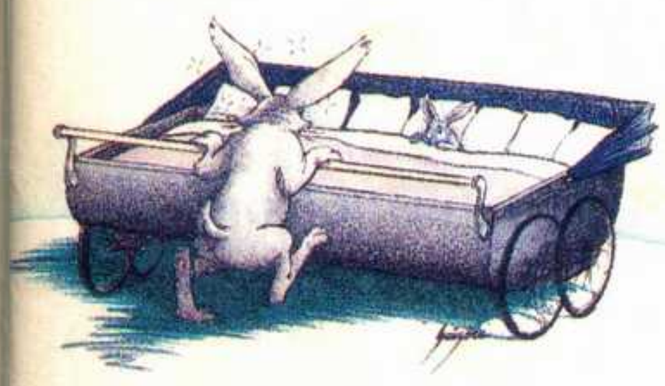
http://librosrevistasinteresesanexo.blogspot.com.ar/

https://labibliotecadeldrmoreau.blogspot.com/

SUMARIO Nº 171, SEPTIEMBRE 1996

710. *Retorno al caso de la sangre contaminada.*
Dos nuevas cronologías: para ver más claro, una doble cronología científica e internacional.

746. *El misterio de la pieza «Jorge Caridad».*
Concurso científico.



760. *¿Disminuye la fertilidad masculina?*
¿Menos espermatozoides y de calidad inferior? El medio ambiente, bajo sospecha. Estudios contradictorios, pero razones para inquietarse.

788. *Convocatorias y becas.*
Dedicada a la información de todo aquello concerniente a convocatorias y becas, acompañada de direcciones de interés.

BREVES

701 **CIENCIA Y SOCIEDAD**
Con los ojos de Hubble. Unidos contra el cáncer. Innovación en España y en Europa. Universidad-Empresa. Punto de encuentro. Programa «Innovation».

706 **TÉCNICA E INDUSTRIA**
El gran regreso del pequeño Navion. ¡Vídeos: la película a su hora! Los tres estados de los materiales. Se consigue al fin que broten las microalgas. Química relámpago para comida rápida. Papeles viejos: el regreso a la tierra.

708 **INFORMÁTICA**
Memoria química. Robos de chips. Cabeza de agua.

ARTÍCULOS

710 **REGRESO AL CASO DE LA SANGRE CONTAMINADA**
por Catherine Manuel y Pascal Auquier
Diez años después de los hechos, el caso de la sangre contaminada todavía no está cerrado.

720 **EL CASO DE LOS HEMOFÍLICOS ESPAÑOLES**
por Ignacio Bravo
Un colectivo diezmado por la contaminación.

722 **VARIABILIDAD Y SIDA**
por Rafel Nájera
La infección por VIH y el sida desde nuevas perspectivas.

728 **ANTICUERPOS PARA EL CUIDADO DE LAS PLANTAS**
por Marie-Noëlle Rosso y Pierre Abad
¿Serán sustituidos los plaguicidas por los platicuerpos?

730 **EL LARGO SUFRIMIENTO DE LOS INVESTIGADORES DE RUSIA**
por Faïz Henni
Decenas de miles de investigadores han dejado Rusia o abandonado la investigación.

734 **BALLENAS, CACHALOTES Y DELFINES**
por Michel C. Milinkovitch
¿Es el cachalote un pariente más próximo de las ballenas con barbas que de los delfines?

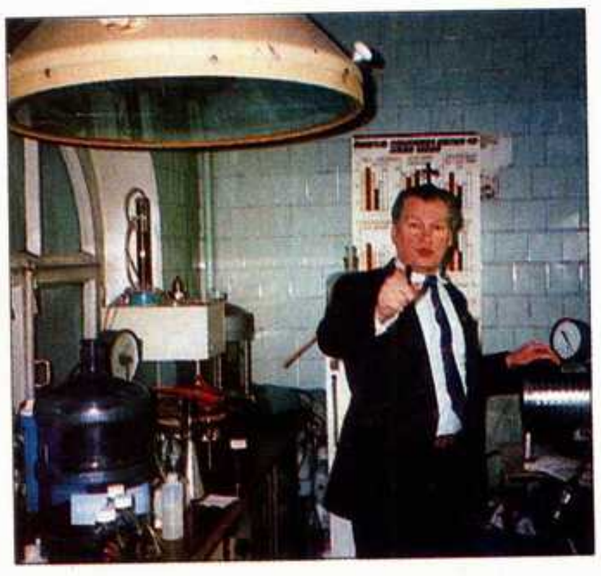
736 **UN RÍO PUEDE OCULTAR OTRO**
por Janine Gilbert, Pierre Marmonier, Marie-José Dole-Olivier
Bajo las aguas vivas prospera un universo de curiosidades biológicas.

SUMARIO

752. Nicolás Antonio, 1617-1684. *Representa el punto de arranque de la historiografía de Historia de la Ciencia en nuestro país, publicó en Roma, 1672, su* Biblioteca Hispanorum.

766. Láseres y química. *Unos láseres de impulsos ultrabreves dan acceso al desarrollo de reacciones químicas simples.*

722. Variabilidad y sida. *Células MT-2 infectadas con el VIH-1. Se observan partículas maduras y brotes a nivel de la membrana celular. (Foto Dra. I. Herrera.)*



730. El largo sufrimiento de los investigadores de Rusia. *Reportaje sobre una catástrofe de alcance nacional e internacional.*

772. El origen del más viejo amigo del hombre. *El perro, muy probablemente, desciende del lobo. La paleozoología se esfuerza en revivir el proceso ecológico que condujo a la creación de este animal dependiente del hombre.*

739 **LA REBELIÓN DE LOS ÁNGELES DE FREGE**
por Bruno Latour
El fantasma en la máquina de Turing o los tres cuerpos del matemático.

740 **RATONES «KNOCKOUT» ¿ESTÁN DE MODA?**
por Florence Rosier
El arte y la manera de controlar la expresión de un gen mutado.

742 **FRACTURAS BIEN ORDENADAS**
por Catherine Allain y François Parisse
El agua se evapora, la mezcla se solidifica... y se rompe. Estas fisuras no se producen en cualquier parte.

746 **EL MISTERIO DE LA PIEZA «JORGE CARIDAD»**
por Jorge Wagensberg, C. Roberto F. Brandão y Cesare Baroni Urbani
El interés científico de la pieza de ámbar llamada «Jorge Caridad».

752 **SOCIEDADES DE HISTORIA DE LAS CIENCIAS**
por Alberto Gomis
Ayer y hoy de estas Asociaciones en el Estado español. Las Sociedades de Historia de la Ciencia tienen en común el promover y desarrollar el estudio, mejor conocimiento e investigación de la historia de las ciencias.

760 **¿DISMINUYE LA FERTILIDAD MASCULINA?**
por Bernard Jégou
¿Menos espermatozoides y de calidad inferior? La calidad seminal de los españoles.

766 **LA QUÍMICA DE LA MILBILLONÉSIMA DE SEGUNDO**
por Yann Gaudel
¿Qué ocurre durante el intervalo de tiempo extremadamente breve que tarda en producirse una reacción química?

772 **EL ORIGEN DEL MÁS VIEJO AMIGO DEL HOMBRE**
por Darcy F. Morey
¿El perro desciende del lobo?

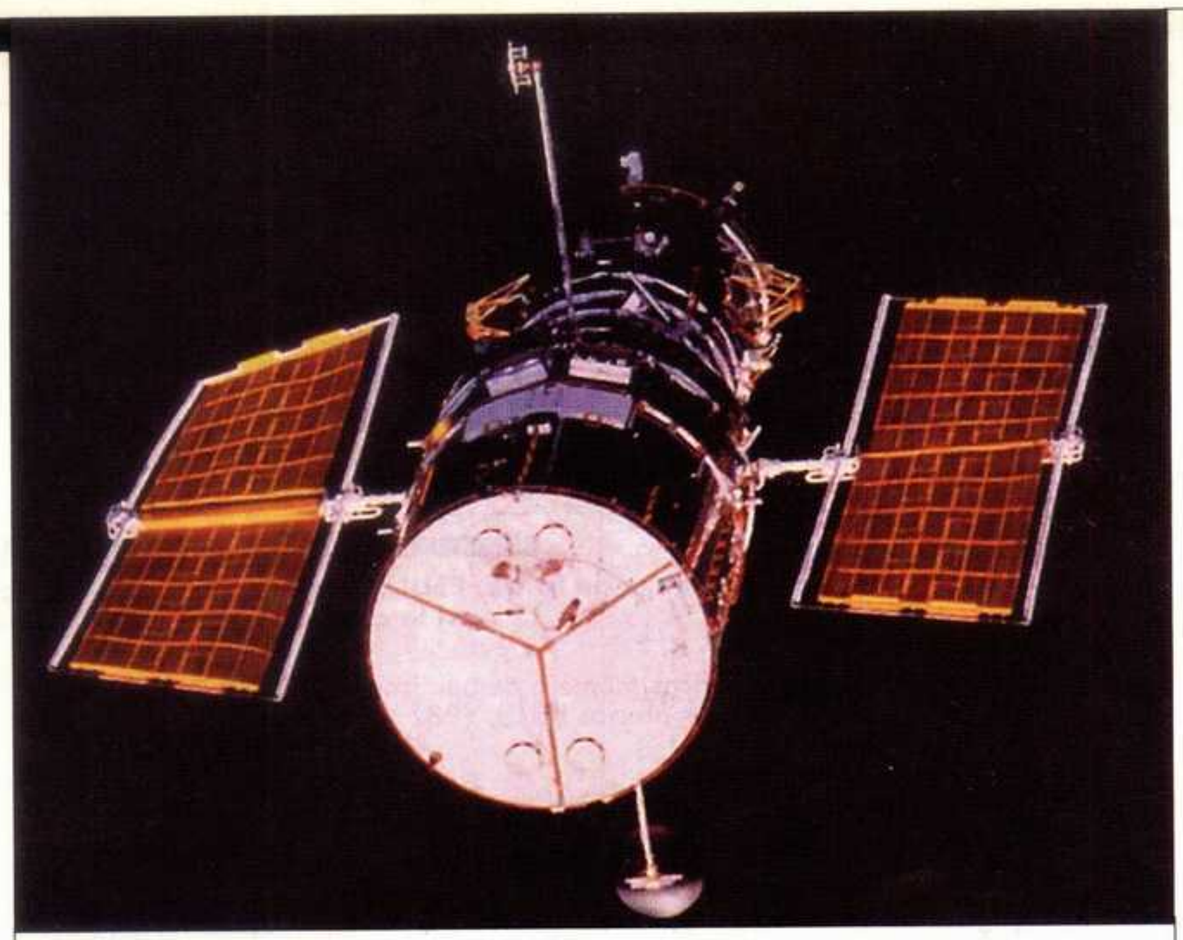
778 **DE LA IDEA... AL HECHO: EL ESCÁNER MÉDICO**
por André Giordan

779 **CRÓNICAS**
Jorge Wagensberg: Breve elogio de la química
Antoine Danchin: Es el oportunismo el que crea la función

780 **CIENCIA BÁSICA**
La célula
por Marie-Hélène Grosbras

784 **LIBROS**
787 **AGENDA**
788 **CONVOCATORIAS Y BECAS**
790 **JUEGOS**
792 **SOBRE EL WEB**
792 **SOLUCIONES A LOS JUEGOS DEL NÚMERO 170**

Con los ojos del Hubble



Han pasado casi cuatro siglos desde que, en 1609, Galileo dirigiera por primera vez su anteojo hacia el cielo. Comenzaba una nueva época para la Astronomía y para el conocimiento científico, cuya última página se está escribiendo a más de 500 kilómetros de la superficie de nuestro planeta.

El telescopio espacial Hubble abre las puertas de un nuevo Universo que hasta ahora sólo podíamos intuir oculto entre las imágenes borrosas de los telescopios terrestres. Una vez corregidos los problemas ópticos de su espejo principal, las imágenes que proporciona este ingenio espacial nos muestran un Universo de colores y formas asombrosas y, por primera vez, nítidas. El poder de resolución del instrumento no está afectado por la atmósfera de la Tierra, ya que se encuentra fuera de ella.

Planetas, estrellas, nebulosas de formación o de muerte de estrellas, cúmulos estelares, galaxias... todo lo que está más allá de nuestro planeta se encuentra en el punto de mira de este singular telescopio. Los ojos del Hubble pueden atravesar el espacio para ver qué hay más allá de lo conocido, y a la vez que ven más lejos, nos enseñan un pasado más y más remoto.

Si Edwin P. Hubble, el astrónomo de principios de siglo que le ha dado nombre, nos dejó como legado un Universo en continua expansión, ahora podemos acercarnos al conocimiento en detalle de este Universo y, quizá también, de su propio origen y evolución futura.

Esta exposición audiovisual, «Con los ojos de Hubble», nos acerca al apasionante mundo del telescopio espacial, su historia y sus descubrimientos, desde su puesta en órbita.

Para más información:
Planetario de Pamplona.
Tel. (948) 26 00 04.

Unidos contra el cáncer

Los científicos y médicos españoles que investigan y tratan el cáncer han de cambiar de mentalidad para unir sus fuerzas en grupos que integren clínicos e investigadores básicos. Con esta fórmula se obtienen los mejores resultados en países punteros en la lucha contra el cánceer, como EEUU. Independientemente de la línea de investigación y de los medios y presupuesto destinado, el hecho de estar en un mismo grupo clínicos e investigadores potencia los resultados científicos y favorece el tratamiento del paciente de cáncer.

Éste es uno de los mensajes, quizás el más significativo, que se ha pretendido transmitir a las instituciones y a los profesionales implicados en la lucha contra el cáncer, reunidos el pasado mayo por la Fundación Ramón Areces, en el Simposio Internacional «Bases moleculares del cáncer, implicaciones diagnósticas y terapéuticas». Los directores del curso, Timothy J. McDonnell y Julio Rodríguez-Villanueva, ambos del Departamento de Patología Molecular de la Universidad de Texas y del M.D. Anderson Cancer Center, de Houston, subrayaron los beneficios de esta unión entre médicos y científicos.

«En España —afirma Julio Rodríguez-Villanueva— quizá la palabra clave que tiene que incorporarse al lenguaje del tratamiento oncológico es tratamiento de grupo, de médicos oncólogos más otros profesionales como analistas, radioterapeutas y especialistas de diagnóstico; todo esto integra un conjunto de tratamiento que en el caso de EEUU se completa con los científicos que hacen investigación básica y que trabajan al lado del clínico, algo que en España sigue siendo minoritario, si no anecdótico. Los grupos así formados incorporan los avances más importantes y son más eficaces en el tratamiento del cáncer. Tenemos que conseguir que en España esta forma de trabajar en equipo se convierta en una realidad efectiva y es, quizá, lo que tenemos que aprender de otros países, saber cómo utilizar el dinero para crear grupos activos de clínicos e investigadores básicos que funcionen coordinadamente.»

La realidad se impone, nos encontramos muy lejos de acabar con el cáncer, que se está mostrando como un formidable adversario que elude una y otra vez el cerco al que le somete el avance de la investigación médica. «En los primeros años posteriores a la segunda guerra mundial —comenta Timothy J. McDonnell— se pensó que el cáncer podía curarse incluso sin saber realmente cuál era su origen, pero se ha demostrado en el curso de los años que esto no es posible y hoy estamos convencidos de la necesidad de hacer investigación básica para entender y conocer exactamente cuál es el enemigo al que nos estamos enfrentando y de alguna forma aportar al médico clínico la base científica para desarrollar nuevas técnicas de diagnóstico y tratamiento del cáncer. La clave del estilo del tratameinto del cáncer en el M.D. Anderson Cancer Center, con una inversión próxima a los 1.000 millones de dólares anuales, es el enfoque global de la enfermedad oncológica: es el clínico asociado con el científico básico.»

Este cambio de mentalidad para abordar el cáncer, que facilite el diseño y la aplicación de nuevas modalidades de tratamiento, es más que un cambio de estrategia y sólo se puede conseguir con la buena disposición inicial de los médicos oncólogos e investigadores del cáncer. Por una vez no es un problema de dinero ni de falta de profesionales. Hay dinero y hay profesionales, aunque en ambos casos siempre es necesario más, pero, en todo caso, clínicos y científicos tienen que estar unidos contra el cáncer. **I.B.**

Para más información:
Fundación Ramón Areces.
Vitruvio 5.
28006 Madrid.
Tel. (91) 563 07 99.

Simposio «Bases moleculares del cáncer», Fundación Ramón Areces. De izquierda a derecha T.J. McDonnell, J.F. San Miguel, J.R. Villanueva y F. Garrido.

INNVOVACIÓN EN ESPAÑA Y EN EUROPA

El* Libro verde sobre la innovación *en Europa asume que el desarrollo tecnológico es menor que la producción científica, la llamada «paradoja europea».

La señal de alarma ha saltado en la Unión Europea: «Comparándolos con los de sus principales competidores, los resultados científicos de la Unión Europea son excelentes, pero en los últimos quince años sus resultados tecnológicos, industriales y comerciales en los sectores de punta, tales como la electrónica y las tecnologías de la información, se han deteriorado». Así se reconoce en el *Libro verde de la innovación* un problema, conocido como la «paradoja europea», que ha llevado a la Comisión Europea, responsable del texto, a exponer críticamente la innovación en su relación con la realidad de las empresas, administraciones y sociedad.

Pero en esta ocasión la Comisión Europea, en vista de la creciente gravedad de la situación, ha pedido la colaboración de los agentes sociales implicados directamente, en especial empresarios y científicos. En el caso de España se reunieron en mayo en una Jornada organizada por CETEMA (Centro Tecnológico de Madrid), CICYT (Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología) y la propia Comisión Europea.

Vicente Parajón, director general adjunto de la DG XIII, presentó el *Libro verde sobre la innovación*, «cuya finalidad es promover el debate sobre el estado de la innovación en Europa», y recordó a los asistentes que analizaran «los factores que influyen en la situación de la innovación en España dentro del marco de la política de ciencia y tecnología, y de otras políticas que también afectan a la innovación, como son la industrial, económica y financiera, mencionadas en el *Libro verde*».

Más que una jornada de reflexión fue, por lo tanto, una sesión de toma de decisiones en donde se denunció, siempre de manera constructiva, situaciones que lastran el crecimiento de la innovación. Y, sobre todo, se aportaron ideas.

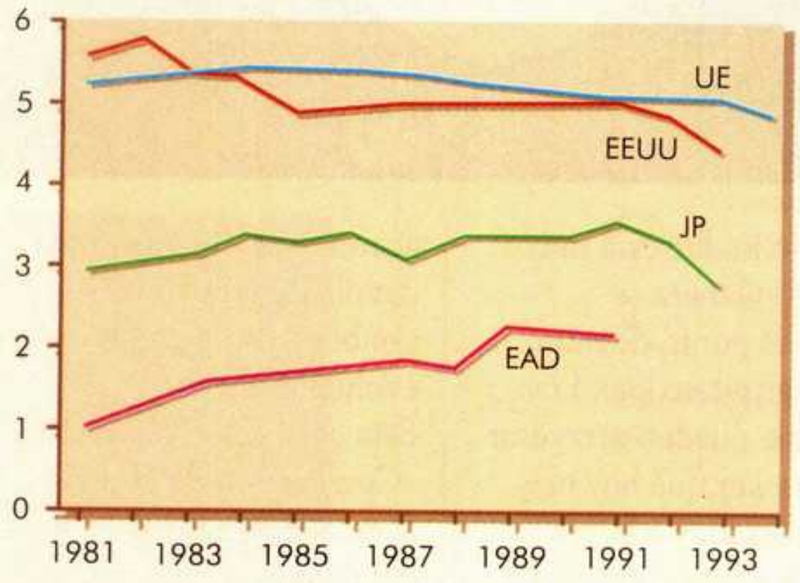
Siete Grupos de Trabajo se formaron para diseccionar mejor los males que afectan a la innovación, en su relación con: el I+D, la formación, la financiación, el marco jurídico, las PYMES (Pequeñas y medianas empresas), las administraciones públicas, y el proceso de cohesión económica y social. Las conclusiones de estos Grupos de Trabajo fueron elaboradas a partir de las preguntas y comentarios de los asistentes, en donde los investigadores pertenecientes a organismos públicos eran mayoría y sólo una tercera parte empresarios, lo que ya es muy significativo del *statu quo* que rodea a la innovación, al menos en España.

Algunas de las propuestas más significativas fueron, por ejemplo: la orientación del mercado y la demanda social deben ser motores del desarrollo tecnológico y la innovación; unificación de plazos, procedimientos, mecanismos, entre organismos responsables de la innovación en España; facilitar la creación de empresas desde la Universidad; movilidad entre empresas y centros de investigación; reconocimiento que la empresa es el principal agente en el proceso innovador, sustituir el actual enfoque de «arriba a abajo» de las políticas nacionales y comunitarias, de forma que las ayudas públicas respondan más directamente a las demandas de las empresas innovadoras; llamar la atención sobre la «paradoja europea» en el sentido de que el motor de la innovación es más la disponibilidad de recursos propios de las empresas que la excelencia científica; ayudas a la PYME en litigios internacionales sobre propiedad industrial. Simplificación de trámites administrativos para creación de empresas mediante la «ventanilla única»; el diseño como herramienta de innovación;

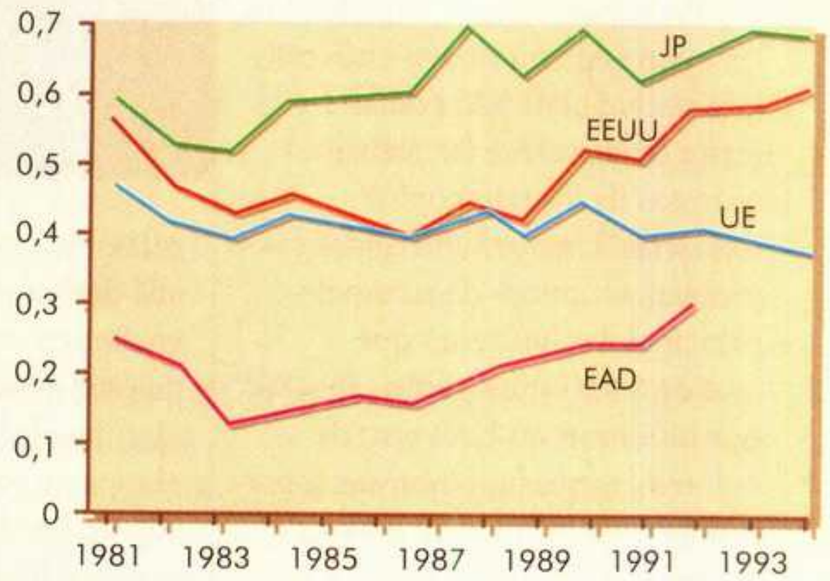
REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA PARADOJA EUROPEA

Propensiones de la UE, EEUU, Japón y las economías asiáticas dinámicas (EAD) a la producción de resultados.

a) **Resultados científicos** (número de publicaciones por millón de ecus, en precios EEUU, 1987, no I+D)



b) **Resultados tecnológicos** (número de patentes EEUU por millón de ecus, en precios EEUU 1987, I+D)



Fuente: Primer informe europeo sobre los indicadores de la ciencia y la tecnología. Resumen, EUR 15929, 1994.

ALGUNOS DE LOS FACTORES QUE EXPLICAN LOS ÉXITOS ESTADOUNIDENSES Y JAPONESES

Estados Unidos	Japón
● Un esfuerzo de investigación más importante.	● Ídem.
● Una proporción más fuerte de ingenieros y científicos en la población activa.	● Ídem.
● Unos esfuerzos de investigación mejor coordinados, especialmente en lo relativo a la investigación civil y de defensa (particularmente en los sectores aeronáutico, de la electrónica y espacial).	● Una gran capacidad de adaptar la información tecnológica independientemente de su fuente. Una gran tradición de cooperación entre empresas en materia de I+D.
● Una estrecha relación entre universidad e industria que permite la aparición de numerosas empresas de alta tecnología.	● Una cooperación entre universidad y empresa en fuerte progresión, principalmente destacando a investigadores industriales en las universidades.
● Capital riesgo más desarrollado y que invierte en la alta tecnología. Un mercado bursátil para PYME dinámicas, el Nasdaq.	● Relaciones fuertes y estables entre las finanzas y la industria, que favorecen los beneficios y las estrategias a largo plazo.
● Una tradición cultural favorable al riesgo y al espíritu de empresa y una fuerte aceptación social de la innovación.	● Una cultura favorable a la aplicación de las técnicas y a la mejora permanente.
● Menos coste de registro de las patentes, sistema de protección jurídica unificado y favorable a la explotación comercial de las innovaciones.	● Práctica normal de estrategias corcertadas entre empresas, universidades y poderes públicos.
● Plazos de creación de empresas y formalidades administrativas reducidos.	● Fuerte movilidad del personal en las empresas.

convocatorias abiertas todo el año; y necesidad de incrementar las sinergias entre programas marco y fondos estructurales.
Las propuestas presentadas en el debate sobre el *Libro verde sobre la innovación*, sean o no tenidas en cuenta posteriormente, son en sí importantes para nuestro país porque representan las preocupaciones y anhelos del mundo empresarial y científico más interesado en no perder el tren de la innovación. **I.B.**

LISTA DE LOS CENTROS DE ENLACE PARA LA INNOVACIÓN

Universidad de Alicante OTRI
Campus de San Vicente.
Apdo. de Correos 99.
03080 Alicante.

Instituto de Fomento de Andalucía
Torneo 26.
41002 Sevilla.

CETEMA
Ctra. Valencia km 7.300.
28031 Madrid.

CIDEM
Avda. Diagonal 403, 3º.
08008 Barcelona.

SPRI
Gran Vía 35, 3º.
48009 Bilbao.

FEUGA
Conga 1.
Casa de la Concha.
15704 Santiago de Compostela.

José Valero Torres
Tel. (96) 590 34 67.
Fax (96) 590 34 64.
Correo electrónico:
otri@vm.cpd.ua.es

Antonio Ramírez Mejías
Tel. (95) 490 00 16.
Fax (95) 490 61 77.

Teresa González
Tel. (91) 331 24 00.
Fax (91) 331 54 72.
Correo electrónico:
cetema@fi.upm.es

Xavier Domingo
Tel. (93) 415 11 14.
Fax (93) 415 19 91.
Correo electrónico:
cidem@servicom.es

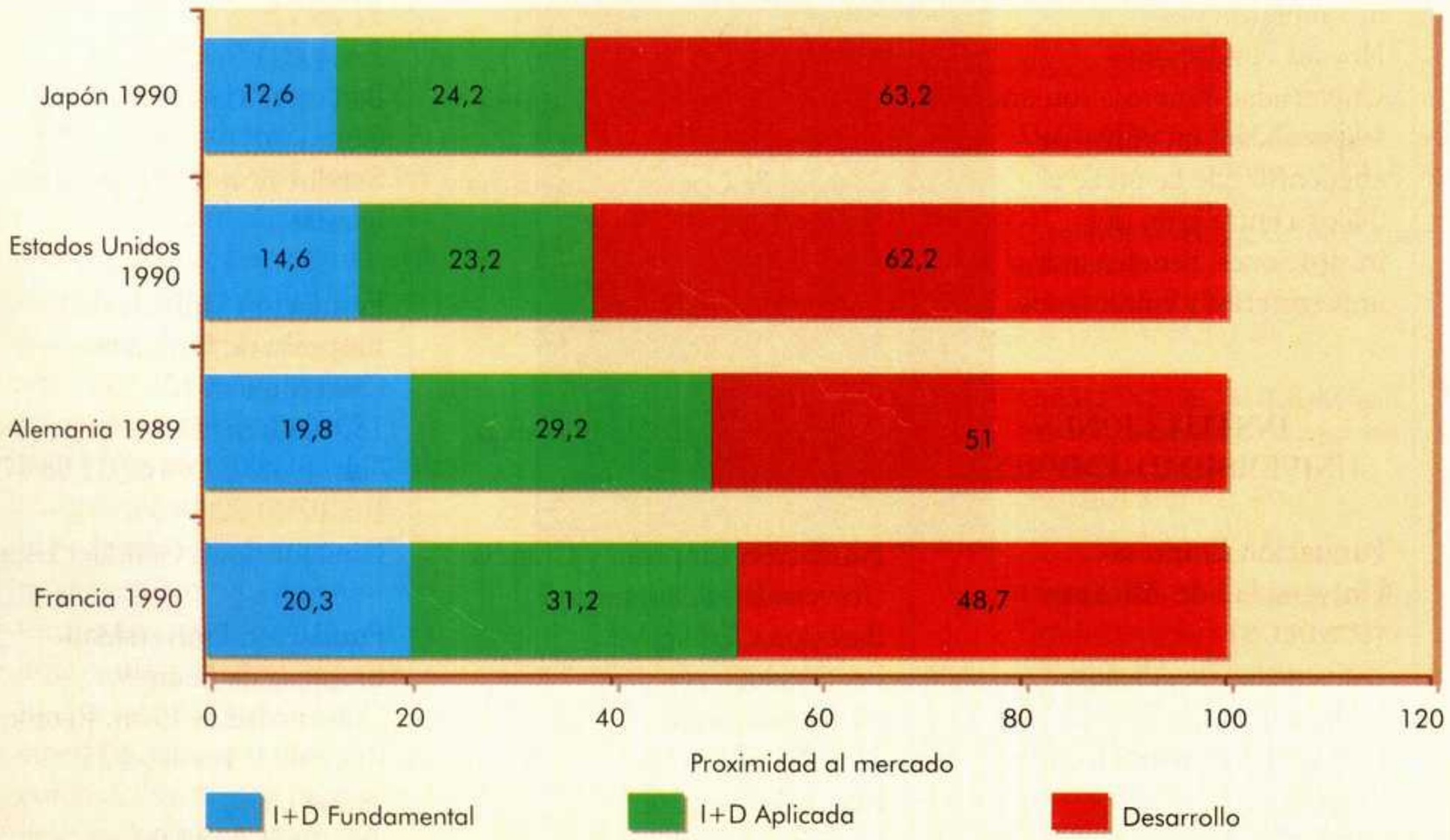
José Ignacio Sáez
Tel. (94) 479 70 00.
Fax (94) 479 70 22.
Correo electrónico:
miguel@gorbea.spritel.es

Manuel Balseiro
Tel. (98) 157 26 55.
Fax (98) 157 08 48.
Correo electrónico:
j.casares@cesga.es

Los centros de enlace para la innovación están coordinados por los servicios de la Comisión en Luxemburgo (DG XIII/D/3). La dirección es la siguiente:

Comisión Europea
Javier Hernández-Ros, jefe de la unidad XIII/D/3.
Edificio Jean Monnet.
Plateau du Kirchberg.
L-2920 Luxemburgo.
Tel. (352) 43 01/340 08.
Secretaría.
Fax (352) 43 01/340 09.
Internet: JAVIER.HERNÁNDEZ-ROS@LUX.DG13.CEC.RTT.BE
● *Dirección General XIII.*
Telecomunicaciones, mercado de la información y valoración de la investigación.
D. Vicente Parajón.
Director General Adjunto.
Bat. J. Monnet, Plateau du Kirchberg, L-2920 Luxemburgo.
Office: C4/007.
Tel. exchange (+352) 430 11, directo 4301 34533.
Fax 4301 34129.
Télex COMEUR LU 3423.
Telégrafo EURDOC LU 2752.
● *Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología* (CICYT). *Secretaría General del Plan Nacional de I+D.*
Rosario Pino 14-16.
28020 Madrid.
Fax (91) 336 04 35.
Correo electrónico:
1verde@cicyt.es

REPARTO DE LOS GASTOS TOTALES EN FUNCIÓN DE SU PROXIMIDAD AL MERCADO: I+D FUNDAMENTAL, I+D APLICADA, DESARROLLO



Fuente: Documento de trabajo de la DG XII, 1995.
N.B.: Los gastos de I+D en Japón y Estados Unidos están más concentrados en las actividades próximas al mercado que en los grandes países de la Unión Europea.

Anticoncepción masculina, progresos...
Se está poniendo a punto un método hormonal de anticoncepción masculina eficaz en un 98,6 %, anuncia la Organización Mundial de la Salud (Fertility and Sterility, 65, 821, 1996). *Consiste en rebajar la concentración de los espermatozoides en el esperma a unos niveles muy bajos, incluso ínfimos, por medio de inyecciones semanales de un derivado sintético de la testosterona. La OMS estudia ahora derivados de la testosterona de acción prolongada, para dejar un lapso de tiempo más largo (de 3 a 4 meses) entre las inyecciones.*

¿El agua oxigenada, un mensajero?
El papel del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en la defensa contra los microorganismos y los parásitos se conoce desde hace mucho tiempo.
Trabajos recientes de un equipo de Bethesda (Maryland) indican que también podría ser un mensajero intercelular.
En efecto, la fijación en sus receptores membranales de diversos factores de crecimiento va acompañada de una síntesis de agua oxigenada por la célula (M. Sundaresan et al., Science, 270, 296, 1995). *El agua oxigenada así producida en pequeñas cantidades modifica la actividad de los enzimas responsables de la fosforilación de las proteínas, un proceso importante de la vida celular (K.Z. Guyton* et al., J.Biol. Chem., 271, 4.138, 1996).
Al modular estas fosforilaciones, el peróxido de hidrógeno podría ser una señal importante durante los procesos que gobiernan la división celular y que determinan la duración de la vida de las células.

Teorema antiespías
Un teorema que data de 1982 estipula que no existe ningún medio físico para duplicar el estado cuántico de un sistema si este estado es desconocido (no medido). Pero este teorema sólo era válido para los estados cuánticos llamados puros.
*En Estados Unidos, unos físicos acaban de extenderlo a estados cuánticos más generales (*H. Barnum et al, Phys. Rev. Lett., 76, 2.818, 1996).

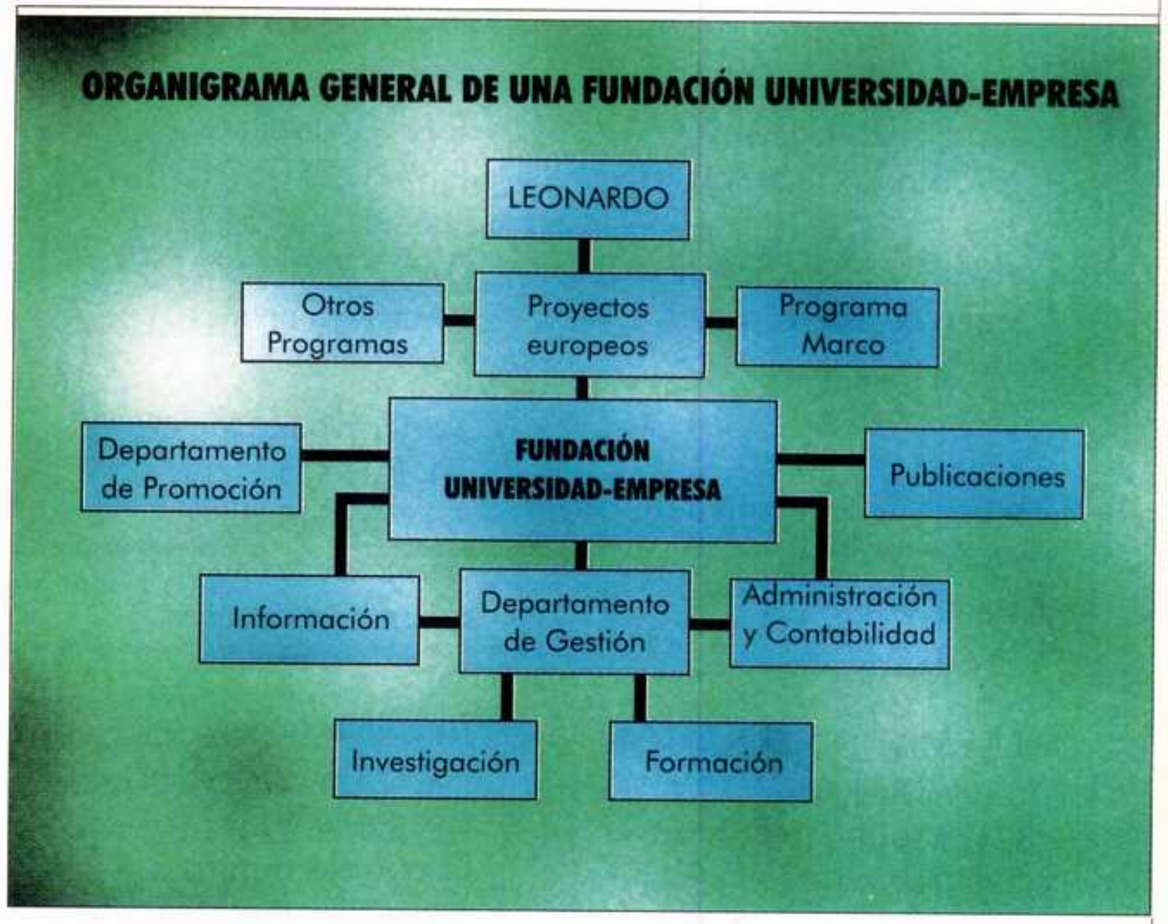
UNIVERSIDAD-EMPRESA Punto de encuentro

Desde la creación de la Fundación Universidad-Empresa de Madrid, en diciembre de 1973, hasta hoy el número ha ido incrementándose y ya suman veintitrés instituciones, cada una con su personalidad bien definida y también con sus características comunes que en la mayoría de los casos se puede resumir, muy brevemente, en esta estructura básica:

- Departamento de promoción y gestión de la oferta tecnológica, que tiene a su cargo la formalización y seguimiento de los contratos de investigación.
- Departamento de formación continua, para facilitar la incorporación de los profesionales que necesitan las empresas, completando la preparación que han recibido en la Universidad.
- Departamento de programas europeos, para acercar esta oferta de creciente interés a profesores y estudiantes universitarios y a la propia empresa. Departamento de publicaciones donde se editan boletines informativos, colecciones de libros y obras sueltas.

En la creación de la mayoría de las Fundaciones ha desempeñado un papel fundamental las Cámaras de Comercio e Industria que junto con las Universidades son el pilar básico del proyecto. Un proyecto que en 1996 percibimos como un proceso lógico de acercamiento Universidad-Empresa. Pero no siempre fue así. Antonio Sáenz de Miera, director de la Fundación Universidad-Empresa de Madrid, recuerda «la aproximación y la colaboración entre ambas instituciones básicas (Universidad y Empresa), que comparten grandes áreas de responsabilidad social, se ven como algo necesario y muy positivo. Pero esto que hoy nadie discute, desde cualquier punto de vista ideológico, hace veinte años ni era tan evidente, ni siquiera aceptable y, menos, deseable para muchos, incluyendo universitarios y empresarios... Es decir, había indiferencia, cuando no hostilidad; subsistían recelos y no habían desaparecido las incomprensiones».

Hoy las Fundaciones Universidad-Empresa son una feliz realidad, un punto de encuentro que favorece el diálogo entre estas dos instituciones, beneficiando a universitarios y empresarios. **I.B.**



INSTITUCIONES UNIVERSIDAD-EMPRESA

Fundación Empresa-Universidad de Alicante (FUNDEUN)
Universidad de Alicante.
Edificio Consejo Social.
Ctra. San Vicente del Raspeig s/n.
03690 Alicante.
Tel. (96) 590 36 90.
Fax (96) 590 34 52.
Presidente: Eliseo Quintanilla Almagro.
Gerente: Isabel Obrador Medina.

Fundación para el Fomento en Asturias de la Investigación Científica Aplicada y la Tecnología (FICYT)
Parque Tecnológico de Asturias.
33428 Cayes-Llanera (Asturias).
Tel. (98) 526 56 73.
Fax (98) 526 55 74.
Presidente: Efrén Cires Suárez.
Directora: María Ángeles Álvarez González.

Fundación Bosch i Gimpera
Balmes 21.
08007 Barcelona.
Tels. (93) 318 00 57/318 01 51.
Fax (93) 318 99 49.
Presidente: Antonio Caparros.
Director General: Francesc Santacana i Martorell.

Centro Universidad-Empresa de Cantabria
Cámara de Comercio, Industria y Navegación.
Plaza Velarde 5.
39001 Santander.
Tel. 942) 21 28 00.
Fax (942) 31 43 10.
Presidente: Jesús de las Cuevas.
Directora: Mar Cervera.

Fundación Empresa y Ciencia
Universidad Autónoma de Barcelona. Edificio A.
Rectorado.
08193 Bellaterra.
Tel. (93) 581 30 20.
Fax (93) 581 10 56.
Presidente: Carles Solà.
Director-gerente: José María Surís Jordá.

Fundación Universidad-Empresa de Córdoba
Campus Rabanales.
Ctra. de Madrid km 396.
14071 Córdoba.
Tels. (957) 21 81 23/21 81 24.
Fax (957) 21 10 10.
Presidente: José Luis Vilches Quesada.

Fundación Euskoiker
Gordóniz 6 bis, 1º.
48010 Bilbao.
Tel. (94) 444 92 35.
Fax (94) 444 92 40.
Director: José Luis Rodríguez Frutos.

Fundación Empresa-Universidad Gallega
Casa de la Concha.
Conga 1.
15704 Santiago de Compostela.
Tels. (981) 57 26 55/57 29 34/ 57 29 77.
Fax (981) 57 08 48.
Director: Manuel Balseiro González.
Subdirector: Santiago Álvarez Iglesias.

Fundación Universidad-Empresa de Granada
Cetti Meriem 10.
18010 Granada.
Tels. (958) 22 86 60/22 88 37.
Fax (958) 22 88 35.
Director: Jesús González López.

Fundación Universidad-Empresa de León (1)
Universidad de León. Rectorado.
Paseo de la Facultad 25.
24004 León.
Tel. (987) 29 10 00.
Fax (987) 29 16 14.
Presidente: Julio César Santoyo.

Fundación Universidad-Empresa de Madrid
Serrano Jover 5, 7º.
28015 Madrid.
Tel. (91) 541 96 00/542 90 03/542 91 28.
Fax (91) 547 06 52.
Director: Antonio Sáenz de Miera

Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid
Universidad Autónoma de Madrid. Rectorado.
Ctra. de Colmenar Viejo km 15.
Cantoblanco.
28049 Madrid.
Tel. (91) 397 87 28.
Fax (91) 397 86 37.
Directora: Beatriz Martín del Moral.

Fundación General de la Universidad Complutense de Madrid
Donoso Cortés 65.
28015 Madrid.
Tel. (91) 394 35 21.
Fax (91) 394 34 00.
Director: Rafael Puyol.

Fundación General de la Universidad Politécnica de Madrid
Pastor 3.
28003 Madrid.
Tel./Fax (91) 533 99 78.
Director: Manuel Gimeno González.

Fundación Universidad-Empresa de Murcia
Campus Universitario Espinardo.
30100 Espinardo (Murcia).
Tel. (968) 36 41 36.
Fax (968) 36 41 33.
Director: Enrique Egea.

Fundación Empresa-Universidad de Navarra
Edificio Central Campus Universitario.
31080 Pamplona.
Tel. (948) 10 56 00.
Fax (948) 10 56 19.
Director: Jorge Larena.

Asociación Universidad-Empresa de Salamanca
Plaza Sexmeros 4.
37001 Salamanca.
Tel. (923) 28 01 33.
Fax (923) 28 01 46.
Directora: Susana Sánchez Galve.

Fundación Leonardo Torres-Quevedo
Avda. de los Castros s/n.
39005 Santander.
Tel. (942) 20 17 05.
Fax (942) 27 58 62.
Gerente: César Sagaseta Millán.

Fundación Universidad-Empresa de Valencia (ADEIT)
Plaza del Patriarca 4.
46002 Valencia.
Tels. (96) 351 84 44/351 90 55/351 06 63.
Fax (96) 352 58 84.
Director: Antonio Aracil García.

Fundación Universidad-Empresa de Valladolid (FUEVA)
Casa del Estudiante.
Real de Burgos s/n.
47011 Valladolid.
Tels. (983) 26 08 17/42 30 19.
Fax (983) 42 32 78.
Director Gerente: Ángel María Álvarez Taladriz

Fundación Empresa-Universidad de Zaragoza
Fernando el Católico 2.
50005 Zaragoza.
Tel. (976) 35 15 08.
Fax (976) 55 85 49.
Director: Juan Antonio Ramón Gómez.

Fundación Empresa-Universidad de La Laguna
Viana 50.
38201 La Laguna.
Tenerife.
Tel. (922) 60 30 71.
Fax (922) 63 37 59.
Directora Gerente: Sonsoles Mazorra Manrique de Lara.

Fundación Universitaria de Las Palmas (2)
León y Castilla 89, 4º.
35004 Las Palmas.
Gran Canaria.
Tel. (928) 29 26 68.
Fax (928) 23 45 67.
Presidente: Juan Díaz Rodríguez.
Gerente: Francisco Quintana Navarro.

(1) y (2) En proceso de traslado.

Programa «INNOVATION»

El IV programa marco comunitario (1995-1998) prevé un programa de difusión y optimización de los resultados de las actividades de investigación: el programa «Innovation», que servirá de interfaz entre los programas específicos y el mercado, para ayudar a la industria europea a ganar competitividad. El programa «Innovation» se propone tres objetivos: promover un entorno favorable a la innovación y la asimilación de nuevas tecnologías por las empresas; fomentar una zona europea abierta para la difusión de tecnologías y conocimientos; y dotarla de las tecnologías adecuadas. **I.B.**

Para más información

Director: Dr. Giulio Grata
Tel. (352) 4301 329 19.
Fax (352) 4301 345 44.

Sr. L. Ferrao
Asesor jurídico.
Tel. (352) 4301 331 62.
Fax (352) 4301 345 44.

Sr. D. Janssens
Coordinador de programas de investigación.
Tel. (352) 4301 344 07.
Fax (352) 4301 345 44.

Unidad D-I: Sr. J.-N. Durvy
Proyectos de transferencia y validación tecnológicas, relación con el Centro Común de Investigación, propiedad intelectual.
Tel. (352) 4301 336 10.
Fax (352) 4301 341 29.

Unidad D-2: Sr. M. Bellardinelli
Servicio comunitario de información y difusión.
Tel. (352) 4301 322 48.
Fax (352) 4301 349 89.

Unidad D-3: Sr. J. Hernández Ros
Centros de enlace y otros servicios.
Tel. (352) 4301 345 33.
Fax (352) 4301 341 29.

Unidad D-4: Sr. R. Miège
Política de innovación, aspectos regionales, financiación, EIMS.
Tel. (352) 4301 341 80.
Fax (352) 4301 345 44.

Neuronas que andan
En la médula espinal, algunas redes nerviosas, llamadas «centros generadores», organizan la actividad rítmica de locomoción. En la rata recién nacida, el equipo de François Clarac (CNRS Marsella, Francia) ha podido localizar estos centros generadores al nivel de las dos primeras vértebras lumbares L1 y L2, y ha estudiado in vitro *su actividad (J.R. Cazalets* et al., Journal of Neurosciences, *16, 298, 1996). Un primer paso para localizar estos centros en el hombre y quizá prevenir algunas paraplejias.*

Sol naciente busca neutrinos
Desde abril, un nuevo detector de neutrinos, SuperKamiokande, está en servicio en Japón, a 1.000 metros bajo tierra, a cubierto de los rayos cósmicos. Un depósito de 50.000 toneladas de agua pura está flanqueado por 11.200 tubos fotomultiplicadores, con objeto de detectar la radiación emitida en la reacción entre un neutrino y las moléculas de agua. Superkamiokande ha costado más de 100 millones de dólares, pero ahora es el mayor detector de neutrinos del mundo. Una baza más para saber con exactitud cuántas de estas partículas emite el Sol.

El no va más del láser ultravioleta
Se llama Titania, es inglés y ha emitido sus primeros destellos: en el ultravioleta es el láser más potente del mundo. Esta fuente emitirá breves impulsos cuya potencia llegará hasta diez billones de vatios. Titania servirá en especial para el desarrollo de láseres de rayos X y para las investigaciones sobre la fusión nuclear por confinamiento inercial.

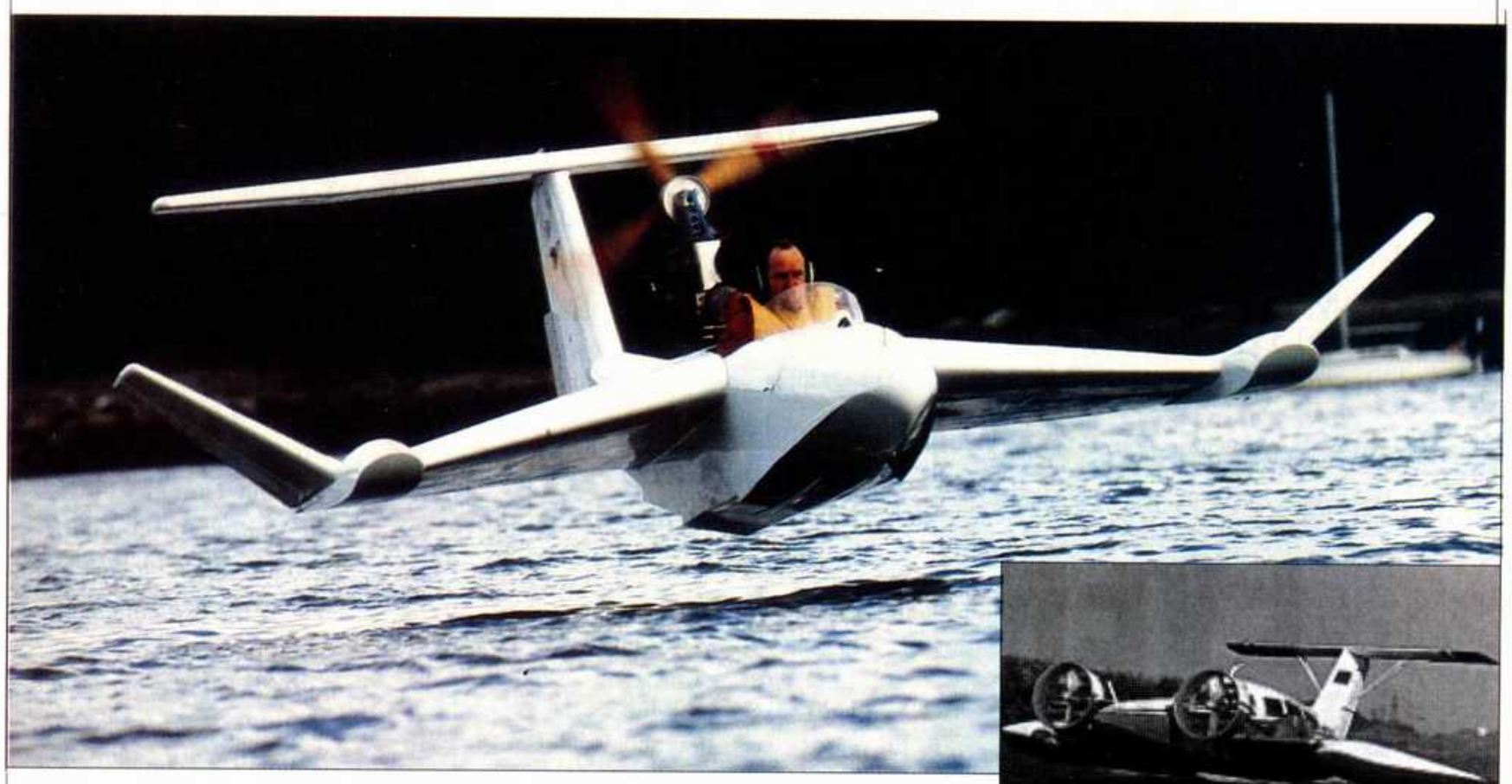
Viva la mosquitera
Medio millón de niños africanos podrían escapar del paludismo si durmiesen bajo una mosquitera impregnada de insecticida (piretroida), según un comunicado de la Organización Mundial de la Salud. Unas virtudes reveladas por cuatro pruebas a gran escala en Kenya, Ghana, Gambia y Burkina-Faso.

EL GRAN REGRESO DEL PEQUEÑO *NAVIÓN*

Hijo de la guerra fría, híbrido de avión y de barco, este extraño ingenio evoca las máquinas de Fantasio de los optimistas años sesenta.

El «Ulm de los mares» muestra el extremo de su ala: dos compañías australianas acaban de anunciar la próxima comercialización de uno de estos *naviones* (según feliz palabra de un ingeniero de Ifremer). ¿De qué se trata? De aviones de efecto suelo que vuelan a ras de la superfície. Un avión se desplaza gracias a que su movimiento por el aire crea una sobrepresión bajo las alas y una depresión encima de las mismas. Si se vuela muy cerca de la superficie el aire bajo las alas no tiene suficiente espacio para fluir y la sobrepresión bajo el ala se ve acrecentada, lo cual aumenta la fuerza sustentadora. En suma, un ingenio que utiliza este efecto requiere hasta cinco veces menos potencia que una aeronave clásica del mismo peso. Los ingenieros soviéticos son los que más se han interesado por esta técnica. La han aplicado hasta conseguir (mediante numerosos modelos diferentes) un *ekranoplano* de 106 metros y 540 toneladas capaz de volar a 500 km/h (un Boeing 757 pesa alrededor de 350 toneladas). Este ingenio, construido en 1965 y que se mantuvo en servicio hasta 1980, fue llamado el *Monstruo del mar Caspio* por los servicios de información norteamericanos. Desde el declive de la Unión Soviética, la firma Sukkhoi comercializa un modelo de 11 m, el *Volga 2*. Es bajo esta forma más ligera que se ha vuelto a hablar de los *naviones*. En China, en Japón y en Alemania los ingenieros han puesto a punto diversos prototipos. En Estados Unidos, Flarecraft Corp. (Westport, Connecticut) comercializa desde hace unos meses un avión de efecto suelo, el L-325, de 9,45 m de longitud y capaz de transportar cuatro pasajeros. Dos compañías australianas, Rada Corporation (Melbourne) y Sea Wing International (Port Cygnet, Tasmania) anuncian aparatos de cuatro u ocho pasajeros: volando a algunos metros por encima del agua a 120 km/h, reemplazarían de forma ventajosa a las *vedettes* de la aduana. Francia no está del todo ausente de esta tecnología: un ingeniero de Ifremer, Serge Pennec, ha concebido, junto a un arquitecto naval de Brest, Paul Lucas, un *navión* monoplaza. El aparato ha volado una veintena de horas alcanzando una velocidad de crucero de 140 km/s a unos cuantos metros de la superficie. El pilotaje es delicado: hay que saber evitar los (verdaderos) barcos....

• Véase en Internet: http://www.io.tudelft.nl/~twaio/edwin/WIG.HTML.



Los proyectos de naviones de pequeño tamaño se multiplican, como el de los franceses Pennec y Lucas (arriba). Los rusos poseen una técnica avanzada (a la derecha, el Volga 2). Sólo queda vender... (Fotografía Pennec y tdr.)

Los tres estados de los materiales

Pierre-François Gobin (INSA) coorganiza la 3ª Conferencia Europea sobre las estructuras y los materiales inteligentes, que tendrá lugar a principios de junio en Lyon.

¿Qué son los materiales inteligentes?

Como tales no existen, se trata de un dominio que se desarrolla alrededor de un concepto: incluir la información en el material o hacer que la adquiera, después permitirle analizarla y reaccionar de forma adaptada a los cambios del entorno. Es una forma de homeostasis: la función se adapta a la constricción.

Usted los ordena en diferentes categorías.

Primero están los materiales sensibles, capaces de adquirir información sobre el entorno o sobre ellos mismos. Luego, los materiales activos, que modifican sus propiedades cuando se les somete a una constricción como la de un flujo de calor (aleaciones con memoria de forma), una tensión eléctrica (materiales piezoeléctricos), un campo magnético (materiales magnetorrestrictivos) o una luz (vidrios electroactivos). Se habla, en fin, de material sistema en el caso en que un material activo acoplado a un material portador sensible tiene el papel de activador.

¿Es todavía un material?

Sí, si se habla de material compuesto. Pero si las dimensiones de los componentes tienden hacia la micra, o menos aún, aparece un continuo entre el material y la estructura.

¿Dónde resultan útiles estos materiales sistemas?

En el dominio de la ingeniería civil, con el fin de vigilar las grandes construcciones de hormigón. En lo relativo a los materiales adaptativos, los estudios van desde el músculo artificial hasta la pala de helicópero adaptable, pasando por las pinturas cuyos pigmentos se adaptarían a la luz para retener el calor en invierno.

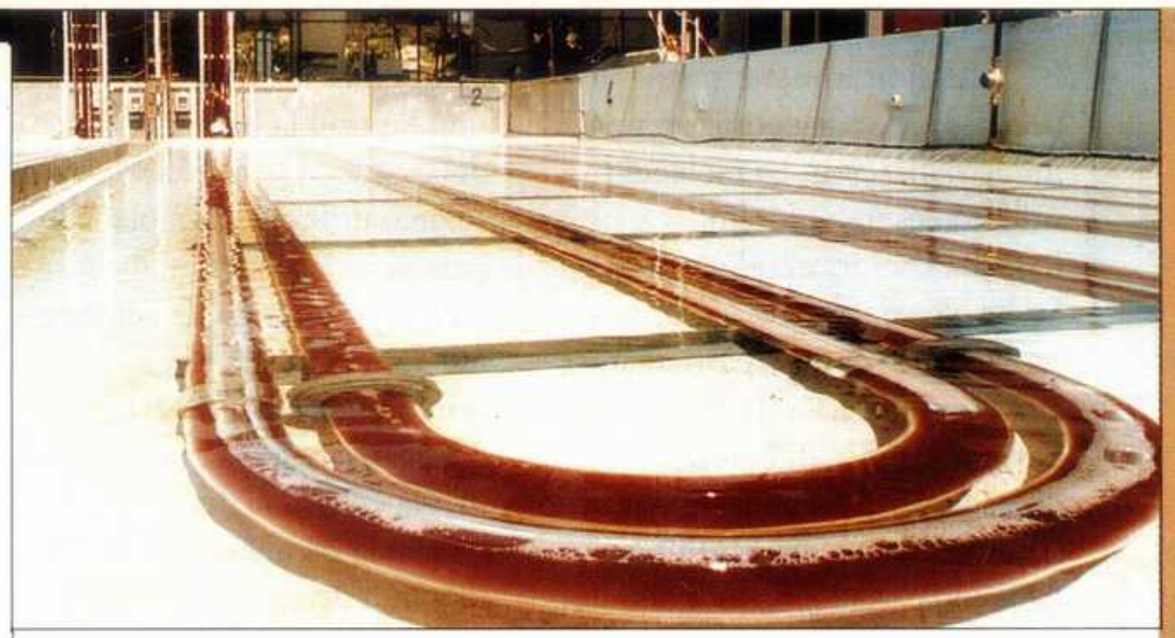
¡Vídeo: la película a su hora!

La televisión digital se anuncia con clamor, pero la televisión analógica tiene aún sus buenos días por delante. Sobre todo si se ponen en marcha diversos servicios a base de informaciones enviadas por el emisor, como del PDC (Programación por petición de datos) y el GEP (Guía electrónica de programas). EL PDC permite poner en marcha el vídeo a la hora *efectiva* de la emisión. En cuanto al GEP, consiste en enviar informaciones relativas al programa de la cadena, indicando al telespectador el título de la emisión en curso, la que sigue, etcétera. Informaciones a partir de las cuales puede programar la grabación de las emisiones elegidas apretando un simple botón. Las señales del PDC y del GEP utilizan los canales disponibles durante el *retorno de la trama* de la imagen televisiva. El sistema está estandarizado a nivel europeo, se encuentra integrado en todos los receptores de televisión y es utilizado en diversos países europeos.

Se consigue al fin que broten las microalgas

El cultivo de las microalgas es, desde hace más de diez años, una auténtica serpiente de verano. Pero el tiempo de las desilusiones parece haberse terminado con la construcción de una unidad de producción de una microalga roja que mide menos de diez micras: *Porphyridium cruentum*. La sociedad Héliosynthèse (Aix-en-Provence) ha invertido 20 millones de francos en esta instalación de cultivo, que será operativa hacia fin de año en Tarbes.

En 24 estanques de 25 cm de profundidad serán sumergidos 20 km de tubos de plexiglás de 5 cm de diámetro. El agua salada sembrada con la microalga roja circula por los tubos. El alga crece gracias a la fotosíntesis y a la solución nutritiva (nitrógeno y carbono) inyectada en el agua. Cada estanque dispone de un «ascensor de aire» que propulsa el líquido a una velocidad de 30 cm/s. El alga permanece una media de dos días en el circuito antes de ser extraída. La instalación deberá producir 7,5 toneladas de materia seca al año, que serán destinadas a los mercados de dietética y de cosméticos, y también, después de la extracción de los productos activos, al mercado farmacéutico, ya que *Porphyridium cruentum* contiene una enzima antioxidante (superóxido dismutasa) y dos ácidos grasos polisaturados: el ácido docosahexaenoico y el ácido arachidónico. Este último posee virtudes cardiovasculares y para la alimentación de bebés prematuros. Su extracción por cromatografía acaba de ser realizada en el laboratorio de Ifremer de Nantes por Patrick Durand y Gwenaël Baudimant.



La microalga crecerá circulando dentro de tubos como los que aquí se muestran. (Fotografía Heliosynthèse.)

Química relámpago para comida rápida

«*Si está bueno, entonces debe ser malo...*» Esto es lo que a menudo dicen aquellos que no desean engordar. A partir de ahora y gracias al Instituto de Química de la Alimentación de la Universidad de Bonn, se podrá verificar esta frase en un instante. Hans Büning-Pfaue y sus colegas utilizan un espectroscopio estándar en el infrarrojo cercano para analizar la cantidad de grasa, de proteínas y de carbohidratos de cualquier plato. El espectroscopio mide las frecuencias de las ondas luminosas reflejadas por la comida analizada. Los resultados del análisis se conocen en treinta segundos, contra los varios días que son necesarios para los análisis químicos habituales. La parte delicada del proceso está en que el espectroscopio se utiliza normalmente en materiales duros y no en materia húmeda como la de los alimentos, la cual reacciona de forma mucho menos nítida a la luz. Es necesaria una calibración muy precisa para cada componente nutritivo. Ésta se lleva a cabo determinando la correlación existente entre la cantidad que contien las materias secas y húmedas, respectivamente. Los investigadores creen que este método se utilizará para juzgar fácilmente la calidad dietética de una comida o para ajustarla según las necesidades de los pacientes o de los clientes.

El espectroscopio junto con el programa cuesta 165.000 francos (lo que no está al alcance de cualquiera).

Los investigadores han contado con el soporte del Ministerio de Defensa alemán.

Papeles viejos: el regreso a la tierra

Dow Chemical Company comercializa un nuevo material de *empajar* totalmente biodegradable y fabricado a base de papel. El método agronómico de empajar consiste en extender paja alrededor de las plantas, con el fin de regularizar la temperatura del suelo, de limitar la evaporación y de impedir el desarrollo de las malas hierbas y de ciertos parásitos. Desde hace unos quince años, la paja ha sido ampliamente reemplazada por películas plásticas. Esto obliga especialmente a los agricultores a retirarlas después de su uso. A excepción de las películas fotodegradables, no se deshacen bajo la acción de la luz y dejan residuos plásticos en la tierra. El nuevo producto de empajar, Terrasana, está compuesto de papel reciclado (sin metales pesados), de aditivos orgánicos que regulan su velocidad de degradación y de fibras de kenaf, una planta de la familia de los *hibiscus* que produce una fibra de buena calidad. Estas fibras aseguran la ventilación del material de empajar, facilitando la penetración de los microorganismos. Terrasana se presenta bajo la forma de rollos de una película con una textura comparable a la del papel.

El empaje a base de papel podrá apartar al plástico de los campos. (Fotografía tdr.)

MEDIDAS

A cerca de 10^{-16} segundos, será el tercer asalto... Hasta hoy la medida del tiempo tiene sólo una precisión de 10^{-14} segundos. Una nueva técnica, puesta a punto por el Laboratorio Primario del Tiempo y de las Frecuencias, situado en el Observatorio de París, consigue una precisión tres veces mejor, utilizando el enfriamiento de átomos mediante láser. Deberá alcanzar los 10^{-16} segundos de aquí al año próximo. Desde 1967, el segundo se define mediante la frecuencia de la radiación electromagnética emitida por el átomo de cesio. Hasta el presente, el segundo se mide por relojes de «chorro térmico», en los que los átomos emitidos a una velocidad de 100 a 200 m/s pasan a través de una cavidad de microondas. Allí cambian de estado si la frecuencia de las microondas está correctamente ajustada. Pero la exactitud está limitada a 10^{-14}. Para mejorarla es necesario retardar el movimiento de los átomos (lo que permite la utilización de láseres en la «fuente atómica» lograda por el Laboratorio). Los átomos, situados en una cámara de ultravacío, son detenidos tras su paso por la intersección de seis haces láser. Pierden su energía por la absorción de fotones, como si sufriesen choques sucesivos. Enseguida son acelerados durante un milisegundo, después se apagan los láseres. Lanzados a algunos m/s y no a más de 100 m/s como sucede en los relojes a chorro, los átomos interaccionan con el campo de microondas. A estas bajas velocidades, una segunda fuerza (el efecto sub-Doppler, descrito en 1989) los ralentiza aún más hasta 1 cm/s (Proceedings of the 5th symposium on Frequency standars and Metrology, 1995, Woods Hole). Utilizando un máser de hidrógeno como referencia de frecuencia, la precisión obtenida es de 3.10^{-15}. Una precisión de 10^{-16} parece asequible (a condición de construir una segunda fuente atómica con la que se les podrá hacer retroceder). Liberándose de la gravedad se llegará, en teoría, hasta 10^{-17}. Éste será el fin de una experiencia que se hará este otoño a bordo de un avión en microgravedad, preparando el camino para un reloj situado... en un satélite.

MEMORIA QUÍMICA

En espera del ordenador químico, he aquí la memoria química. En la etapa de maqueta.

El ordenador químico: es una de las sucesiones propuestas regularmente para el silicio de nuestras máquinas. Pero en lo esencial, esta pista sólo está en la etapa del papel-lápiz, es decir, en los ensayos preliminares. Sin embargo, hay un aspecto que parece estar más maduro: el de la memoria. En el W.M. Keck Center for Molecular Electronics, el profesor Robert Birge ha realizado una verdadera maqueta de memoria química que funciona de manera satisfactoria, aunque todavía hay que ajustar numerosos detalles antes de pensar en una industrialización. La molécula utilizada es una proteína llamada bacteriorhodopsina. Se ha elegido debido a sus propiedades ópticas particulares, que permiten hacerla pasar por tres estados diferentes, de manera circular, excitándola con tres frecuencias distintas. Dejando de lado algunos detalles, esto proporciona el escenario siguiente: partiendo de un estado de reposo llamado «bR», que se ha elegido para codificar el cero binario, un destello amarillo hace pasar momentáneamente la molécula a un estado «O», cuya utilidad se verá más adelante. Si la molécula se deja tranquila, vuelve por sí misma al estado «bR», pero un destello rojo la deja en el estado estable «Q», elegido para representar el uno lógico. Finalmente, una luz azul la hace pasar del estado «Q» al estado «bR». ¿Cómo utilizar esta molécula para acceder individualmente a un gran número de celdas de memoria? Robert Birge utiliza una célula de 2,5 × 2,5 × 5 cm que contiene un gel en el que disuelve una molécula de memoria. En la longitud de su célula distingue varios centenares de planos, los cuales están descompuestos en una red de 4.096 × 4.096 celdas de memoria o, más sencillamente, bits. Iluminando esta célula con un haz plano de luz amarilla, puede llevar momentáneamente una «rebanada» de esta célula al estado transitorio «O». Para ello, emplea un láser amarillo y una puerta óptica de cristales líquidos que permite seleccionar una fina banda entre varios centenares de ellas. A lo largo del dispositivo, a un lado sitúa dos láseres, uno rojo y el otro azul, y una red de cristales líquidos que sirven para «visualizar» los bits que deben escribirse en la memoria y, en el otro lado, una red de células fotosensibles que permiten leer la información. ¿Cómo funciona este dispositivo? Trabaja plano por plano. En el caso de la escritura, por ejemplo, primero se selecciona uno de ellos con la ayuda del láser amarillo y la puerta óptica que resulta transparente al nivel de la «rebanada» seleccionada, la cual pasa al estado «O». Dos milisegundos más tarde, un haz procedente del láser rojo atraviesa la red de cristales líquidos en la que se han visualizado los valores que se desea registrar, y luego la célula. Esta luz afecta solamente la rebanada de la célula que está en el estado «O». En ella, los puntos que han quedado transparentes en la matriz de cristales líquidos y que han dejado pasar la luz roja, graban «unos» haciendo pasar la bacteriorhodopsina al estado «Q». Las demás celdas volverán al estado «bR». Actualmente, Robert Birge ha logrado almacenar 800 MB en su célula. Pero todavía no ha dicho la última palabra. Próximamente, piensa ampliar la capacidad de su memoria a 1.300 MB y estima que es teóricamente posible llegar al Terabyte.

ROBOS DE CHIPS

Silicon Valley conoce de nuevo una ola de atracos a mano armada contra todos los lugares en que se producen o emplean chips de los más caros. Como valen más que su peso en oro o en cocaína, desde hace años son objeto de un interés muy particular por parte del medio del bandidismo, que ve en ellos un nuevo objetivo que comporta bastantes menos riesgos que los más clásicos. Últimamente, se cita el caso de una firma de San José, Piiceon, que fabrica módulos de memoria a partir de chips desnudos: en dos años ha sido objeto de dos ataques a mano armada y de otros tres intentos frustrados. Resultado: un millón de dólares en chips robados. La industria responde instalando sistemas de seguridad bien conocidos en todas partes, pero que la cultura de puertas abiertas de Silicon Valley había rechazado hasta ahora.

CABEZA DE AGUJA

Un investigador del Francis Bitter Magnet Laboratory del MIT, Jagadeesh Moodera, acaba de realizar la primera cabeza de lectura magnética basada en la magnetorresistencia por unión de efecto túnel. Este dispositivo, previsto por la teoría, debería permitir ganar aproximadamente un orden de magnitud sobre la densidad de grabación por unidad de superficie en las memorias de masa magnéticas. Mide menos de 50 nanómetros y comprende dos electrodos separados por una capa aislante, cuyo espesor está comprendido entre uno y dos nanómetros. Con este tipo de cabeza, se podrían lograr densidades de grabación que se medirían en decenas de gigabits (miles de millones de bits) por pulgada cuadrada, contra solamente gigabits por pulgada cuadrada con las mejores cabezas actuales.

Teclado lector

Mejorar la interacción hombre-máquina consiste también en pensar en la posición de los útiles y, a veces, reunirlos, lo cual no deja de producir sorpresas. ¿No es éste el caso del teclado-escáner? Escáner miniatura, se entiende, y de rodillo (por oposición al escáner «plano»). Visioner (Palo Alto, California) fue la primera en proponer un escáner en blanco y negro cuyas dimensiones permitían su instalación entre el teclado y la pantalla. Sólo quedaba dar un paso para integrarlo en el teclado, que se ha dado después de un acuerdo entre Visioner y Compaq.

Mac made in IBM

Está decidido: IBM tendrá el derecho de revender el sistema operativo de Apple al mismo tiempo que sus chips Power PC. Es decir, el MacOS, que es lo que hace falta para realizar clones de Macintosh.

La hora de los sensores

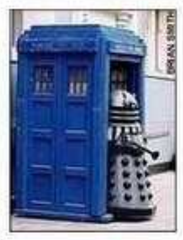
Oído recientemente en un cenáculo de Silicon Valley y pronunciado por un oráculo generalmente bien escuchado: la próxima década (en lo que se refiere a la informática) será la de los sensores. El autor de esta predicción es Paul Saffo, una de las cabezas pensantes del Institute for the Future, una oficina que prepara el futuro, como su nombre indica, estudiando de cerca el presente. De la sonda térmica a la cámara miniaturizada, pasando por el GPS, los sensores estarán en todas partes, se nos dice.

EAO

El proyecto IntelliMedia, en la Universidad de Carolina del Norte, tiene por objeto el estudio de una nueva generación de programas educativos que ponen en escena un personaje que adapta sus lecciones, su manera de comentarlas y sus correcciones a cada alumno en particular. La primera concreción de estas ideas adopta la forma de un programa llamado «Design-a-plant». Se trata de un curso de botánica destinado a alumnos de 9 a 14 años. Éstos son invitados a realizar una planta a partir de una paleta de raíces, ramas, hojas, etc., teniendo en cuenta las condiciones climáticas de un planeta imaginario. Cada error constatado es objeto de una reacción diferenciada por parte del personaje, que «aprende» a conocer a su alumno...

ESPACIO DE PUBLICIDAD

EX LIBRIS Scan Digit



The Doctor

http://thedoctorwho1967.blogspot.com.ar/

http://el1900.blogspot.com.ar/

http://librosrevistasinteresesanexo.blogspot.com.ar/

https://labibliotecadeldrmoreau.blogspot.com/

REGRESO AL CASO DE LA SANGRE CONTAMINADA

Catherine Manuel y Pascal Auquier

Para esclarecer el asunto, una doble cronología científica e internacional

CATHERINE MANUEL Y PASCAL AUQUIER, laboratorio de sanidad, Universidad de Aix-Marseille-II.

Diez años después de los hechos, el caso de la sangre contaminada todavía no está cerrado. Ni en España (véase el artículo «El caso de los hemofílicos españoles») ni en otros lugares. Para tratar de aclarar el asunto, hemos emprendido dos ejercicios inéditos: proponer una cronología a la vez científica e internacional. La cronología puramente científica, que se presenta aparte, menciona, o así lo esperamos, los principales artículos publicados en la literatura científica y epidemiológica de 1982 a 1985. La completa un segundo ejercicio cronológico, que suministra puntos de referencia de naturaleza política e institucional. Este segundo cuadro es, por supuesto, más criticable —no tanto por la exactitud de los hechos como por los criterios de selección—. Nuestra preocupación principal ha consistido en evitar cualquier toma de partido. Recordemos simplemente que el caso de la sangre contaminada surgió en Francia, único país donde ha adquirido la amplitud de un debate nacional, pero que su alcance es internacional y concierne a los hemofílicos y transfundidos. Están en curso muchos procesos judiciales en los principales países de la OCDE. Según la federación mundial de hemofílicos, la tasa de hemofílicos contaminados iba en 1989 desde menos del 7,5 % en Bélgica, un país que llevó a cabo una política de gran prudencia, hasta el 90 % en Estados Unidos. Era del 44 % en Gran Bretaña, del 61 % en Alemania y del 45 % en Francia. Hasta el año 1985, en España se superó el 50 %.

CRONOLOGÍA CIENTÍFICA

1981

5 de junio

«CDC Pneumocystis pneumonia», Los Ángeles, MMWR 30, 250-252.

Primer informe del CDC, en el que se indican cinco casos de homosexuales afectados por una profunda deficiencia inmunitaria asociada a una neumonía y a otras infecciones oportunistas.

1982

16 de julio

«CDC Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A», MMWR 31, 365-367.

Tres casos similares señalados en Estados Unidos en hemofílicos A no homosexuales y no toxicómanos que recibieron concentrados de factor VIII*.*

13 de agosto

J.L. Marx, «New disease baffles medical community», *Science*, 217, 618-621.

La hipótesis de un agente infeccioso vírico recibe apoyo del parecido entre las poblaciones de riesgo para el sida y para la hepatitis B.

Hipótesis de que los hemofílicos están mucho más amenazados que los transfundidos debido a la repetida exposición a derivados sanguíneos procedentes de numerosos donantes.

Noviembre

N.L.C. Luban *et al.*, «Investigation of immune status in children and adolescents with hemophilia», *Blood* 60 *sup* 1, 216 *a* (abstract). El artículo íntegro fue publicado en *The Lancet*, 5 de marzo de 1983.

Un estudio del estado inmunitario de veinticinco niños y adolescentes hemofílicos sugiere que el riesgo de sida aumenta con el tiempo de exposición a los factores sanguíneos concentrados liofilizados.*

Noviembre

P. Weintrub *et al.*, «Altered T-Cell immunity in hemophiliacs receiving frequent factor VIII concentrate», *Blood* 60 *sup* 1, 224 *a*, abstract.

Análisis de la tasa de linfocitos T en diez hemofílicos que recibieron concentrados del factor VIII con respecto a controles. La mayoría de las pruebas ponen de manifiesto un grado significativo de inmunosupresión sin evidencia de infección oportunista ni de malignidad. Los autores recomiendan vigilar la aparición eventual de signos precursores del sida.*

10 de diciembre

«CDC Update on acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) among patients with hemophilia A», MMWR 31, 644-652.

Descripción de cuatro nuevos casos de hemofílicos contaminados, que se dieron después de los que se declararon en julio de 1982. El artículo hace especial hincapié en que todos estos pacientes recibieron concentrados de factor VIII. El mismo boletín describe el caso de la contaminación de un bebé de San Francisco debido a una transfusión de la sangre de un homosexual.

1983

13 de enero

J.E. Menitove *et al.*, «T lymphocyte subpopulations in patients with classic hemophilia treated with cryoprecipitate and lyophilized concentrates», *The New England Journal of Medicine*, 308, 83-86.

Análisis de los linfocitos T llevado a cabo en veinticinco hemofílicos, divididos en dos grupos:

– Un grupo tratado con crioprecipitados obtenidos a partir de donantes voluntarios.*

– Un grupo tratado con concentrados comerciales de factor VIII.

LA HEMOFILIA es una afección hereditaria (transmitida por la madre, la cual no sufre la enfermedad) que consiste en un déficit grave de ciertos factores de coagulación. Este déficit crea un riesgo casi permanente de hemorragia.

EL FACTOR VIII Proteína coagulante de la sangre de la cual carecen los hemofílicos A, los más numerosos. Los hemofílicos B carecen del factor IX.

SIGLAS

AABB: American Association of Bloodbanks
AFH: Association française des hémophiles
BEH: Bulletin épidémiologique hebdomadaire (Francia)
BGA: Bundesgesundheitsamt (Instituto federal alemán de sanidad)
CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Estados Unidos)
CCTS: Commission consultative de la transfusion sanguine (Francia)
CNH: Comité national de l'hémophilie (Francia)
CNTS: Centre national de transfusion sanguine (París)
CTS: Centro de transfusión sanguínea (180 CTS en Francia, siete centros de fraccionamiento para extraer los derivados del plasma)
DGS: Direction générale de la santé (Francia)
FDA: Food and Drug Administration (Estados Unidos)
LNS: Laboratoire national de la santé (Francia)
MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report (Estados Unidos)
NHF: National Hemophilia Foundation (Estados Unidos)
NIH: National Institutes of Health (Institutos norteamericanos de investigación médica)
PHS: Public Health Service (Gran Bretaña)
WHF: World Hemophilia Foundation

CRONOLOGÍA INSTITUCIONAL

1982

Junio

Se forma en París un «grupo de reflexión y coordinación». Pertenece a él, entre otros, el responsable de las aplicaciones clínicas del CNTS, el Dr. Brahman Habibi.

Noviembre

En la revista *L'Hémophile*, un editorial del presidente de la AFH reprocha a los responsables de la transfusión sanguínea el que no cubran totalmente las necesidades de los hemofílicos franceses en concentrados y reclama un incremento de las importaciones.

2 de noviembre

La NHF norteamericana pide a los fabricantes de concentrados y a los organismos de recogida que excluyan a los donantes pertenecientes a grupos de riesgo.

Diciembre

El BGA alemán publica una nota en la que se subraya que en Estados Unidos la epidemia no afecta sólo a los homosexuales, los toxicómanos y los inmigrados haitianos, sino también a los hemofílicos «usuarios de factor VIII», e indica la hipótesis de que «un agente infeccioso desconocido se transmite de manera análoga a la hepatitis B y por lo tanto también por la sangre y los derivados sanguíneos, así como por las mucosas y los contactos íntimos».[1]

17 de diciembre

La firma norteamericana Alpha Therapeutics exige que todos sus donantes declaren no pertenecer a ninguno de los tres grupos de riesgo.

Finales de diciembre

Comunicado de la Cruz Roja norteamericana: «El aumento del número de hemofílicos contaminados por el sida es seguido con intensa preocupación». El Dr. Alfred J. Katz, director del «programa sangre» de la Cruz Roja norteamericana, anuncia la intención de ésta de «lanzar la producción de crioprecipitados, fracción plasmática extraída del plasma de un pequeño número de donantes, como alternativa al factor VIII».

1983

Bélgica y Finlandia renuncian a los concentrados en provecho de los crioprecipitados.[2]

4 de enero

Reunión en el CDC, en Atlanta, a la que asisten los representantes de las autoridades sanitarias, de la Cruz Roja y de la industria farmacéutica. La idea de esterilizar los concentrados por el calor, aplicada desde 1981 por la firma alemana Behring, filial de Hoechst, a fin de inactivar el virus de la hepatitis B, es brevemente discutida y finalmente descartada. Al término del debate, no se toma ninguna decisión para descartar a los donantes de riesgo.

14 de enero

Reunión de la NHF en Nueva York con los principales fabricantes de factor VIII. Se reanuda la discusión sobre la oportunidad de calentar los concentrados. Pese a un informe de la firma Curter, filial norteamericana de Bayer, en el que se concluye que es «lógico, incluso sin datos reales, que un producto calentado sea potencialmente más seguro que otro no calentado», no se toma decisión alguna.

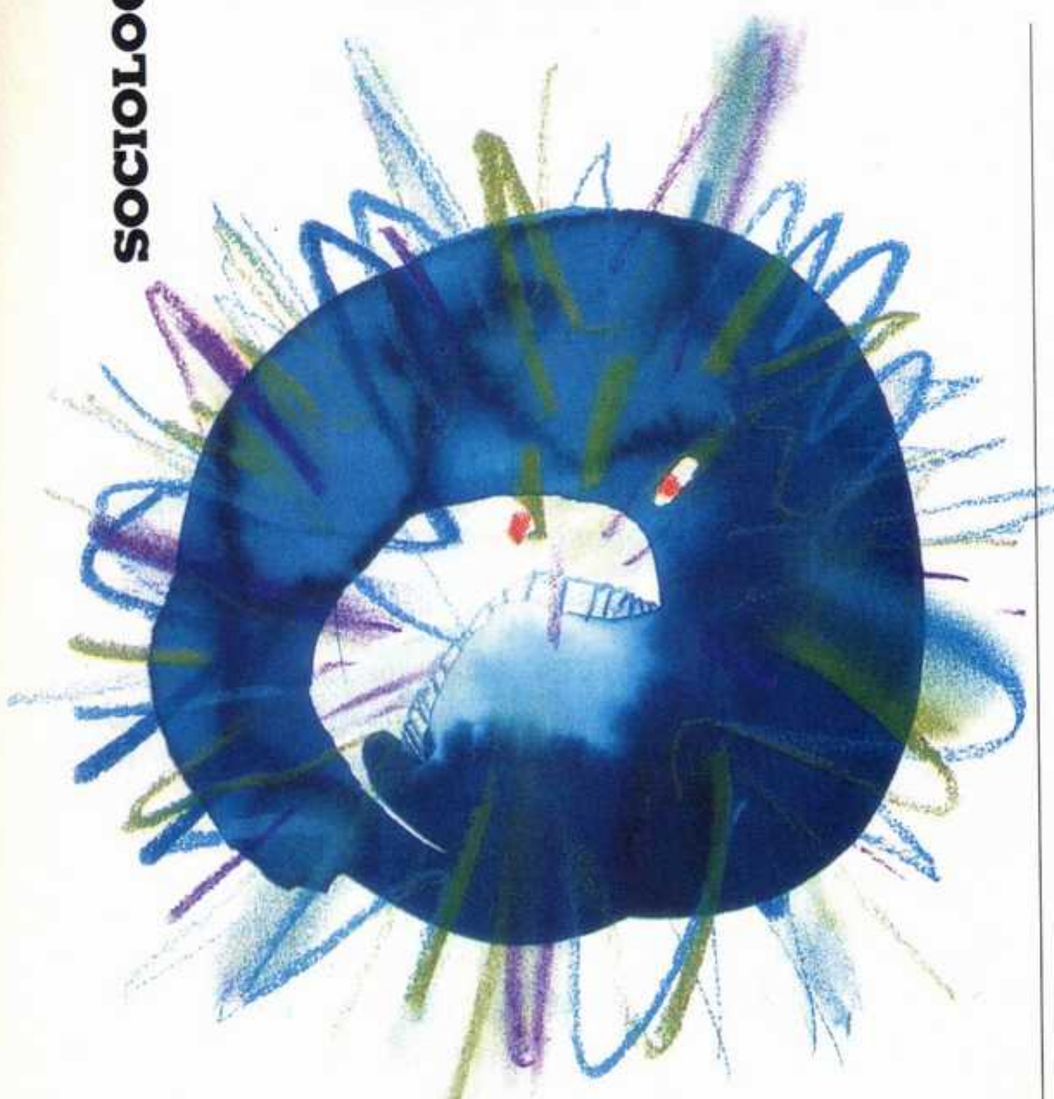
Febrero

La revista *L'Hémophile* publica una «Carta abierta a los hemofílicos», del Dr. Jean-Pierre Soulier, director general del CNTS.

Se aconseja allí un uso más amplio de los crioprecipitados, que según el autor permitiría la autosuficiencia. Se pone en guardia contra

SOCIOLOGÍA

CRONOLOGÍA CIENTÍFICA



Los hemofílicos tratados con concentrados tienen un porcentaje más elevado de anomalías de la relación T4/T8* que los hemofílicos tratados con crioprecipitados (36 % para la población entera, 57 % para los receptores de concentrados).

«Los resultados son compatibles con la posibilidad de que los preparados comerciales de concentrados de factor VIII puedan inducir un cuadro de sida, pero debe estudiarse un número más importante de pacientes antes de llegar a una conclusión definitiva.»

13 de enero

M.M. Lederman *et al.*, «Impaired cell-mediated immunity in patients with classic hemophilia», *The New England Journal of Medicine*, 308, 79-83.

Estudio del sistema inmunitario de una población de hemofílicos comparado con el de una población testigo.

Se encuentran anomalías de los linfocitos T en hemofílicos tratados con concentrados, pero no en aquellos que sólo han recibido crioprecipitados.

13 de enero

J. Desforges, «Aids and preventive treatment in hemophilia», *The New England Journal of Medicine*, 308, 94-95.

El artículo denuncia claramente los peligros de los concentrados en comparación con los crioprecipitados y, por otro lado, reclama el retorno a prácticas menos peligrosas. El autor cree que es preciso y urgente alertar a los médicos que son responsables del tratamiento de hemofílicos.

«La facilidad de obtención de los concentrados liofilizados ha hecho posibles los programas ambulatorios... Estos programas han tenido un gran éxito, por lo que difícilmente renunciarán a ellos médicos y enfermos... No obstante, la posibilidad de que los hemofílicos corran el riesgo de contraer el sida se ha vuelto evidente. Si el uso de crioprecipitados puede minimizar este riesgo, es necesario revisar los programas corrientes de terapia a domicilio.»

22 de enero

«Adquired immunodeficiency syndrome», Editorial, *The Lancet*, 162-164.

Los hemofílicos constituyen una de las cuatro poblaciones de riesgo y representan el 0,7 % de los contaminados en Estados Unidos (75 % de homosexuales, 13 % de toxicómanos, 6 % de inmigrados haitianos).

29 de enero

M.V. Ragni et al., «Adquired inmunodeficiency-like syndrome in two hemophiliacs», *The Lancet*, 213-214.

Estudio de dos hemofílicos A, que presentan los síntomas del sida, utilizan concentrados de factores VIII y poseen marcadores serológicos de la hepatitis B. Se considera probable una transmisión por productos sanguíneos.

24 de febrero

O.D. Ratnoff et al., «Coincident classic hemophilia and «idiopathic» thrombocytopenic purpura in patients under treatment with concentrates of antihemophilic factor (factor VIII)», *The New England Journal of Medicine*, 308, 439-442.

Estudio de cinco casos de hemofílicos que presentan síntomas de estar afectados por el sida. «Los estudios citados y nuestras observaciones sugieren la necesidad de una vigilancia cuidadosa de los hemofílicos que reciben concentrados del factor VIII en lo referente a trastornos de la inmunorregulación.»

Marzo

K.C. Davis *et al.*, «Adquired immunodeficiency syndrome in a patient with hemophilia», *Annals of Internal Medicine*, 98, 284-286.

M.C. Poon *et al.*, «Adquired immunodeficiency syndrome with *pneumocystiis carinii* pneumonia and mycobacterium avium-intracellular infection in a previously healthy patient with classic hemophilia», *Annals of Internal Medicine*, 98, 287-290.

J.L. Elliott *et al.*, «The adquired immunodeficiency syndrome and myco-bacyterium-avium-intracellular bacteremia in a patient with hemophilia», *Annals of Internal Medicine*, 98, 290-293.

Tres observaciones de sida (Colorado, Alabama, Ohio) en tres hemofílicos sin otros factores de riesgo permiten suponer una contaminación por los concentrados de factor VIII.

Marzo

J.C. Goldsmith *et al.*, «T-lymphocite subpopulation abnormalities in apparently healthy patients with hemophilia», *Annals of Internal Medicine*, 98, 294-296.

SIGUE 1983

Aun reclamando la prosecución de investigaciones sobre los hemofílicos que permitan certificar una relación entre las infecciones oportunistas y malignas y la exposición a concentrados del factor VIII, los autores estiman «que, actualmente, no hay pruebas suficientes para justificar un cambio de prácticas terapéuticas en estos pacientes».

Marzo

G.C. White y H.R. Lesesne, «Hemophilia, hepatitis, and the adquired immunodeficiency syndrome», *Annals of Internal Medicine*, 98, 403-404.

Los concentrados son más peligrosos que los crioprecipitados.

El calentamiento de los productos sanguíneos reduce el riesgo de hepatitis B: ¿cabe decir lo mismo del sida?

«Nuestro propio enfoque ha consistido en suprimir los tratamientos facultativos, en reducir las dosis, y, para algunos pacientes, en pasar de los concentrados a los crioprecipitados.»

2 de abril

«Acquired immunodeficiency in haemophilia», Editorial, *The Lancet*, 745.

Análisis de la serie de artículos publicados en *Annals of Internal Medicine*.

Los estudios de Goldsmith y White sugieren que «las anomalías de los linfocitos T comúnmente encontradas en los hemofílicos podrían ser la parte sumergida de un iceberg cuya punta clínicamente visible podrían ser los casos de sida», pero esta imagen del iceberg no necesariamente refleja la verdad.

White y Lesesne han modificado su práctica médica.

Desforges opina que hay que suprimir los programas de terapia a domicilio.

El editorial concluye que «si bien debe proseguir una rigurosa vigilancia, los casos señalados no constituyen un argumento para cambiar la estrategia de los tratamientos».

30 de abril

R.S. Gordon, «Factor VIII products and disordered immune regulation», *The Lancet*, 991.

E. Lissen *et al.*, «Aids in haemophilia patients in Spain», *The Lancet*, 992-993.

C.M. Kessler *et al.*, «Abnormal T-Lymphocyte subpopulations associated with transfusions of blood-derived products», *The Lancet*, 991-992.

Estos tres artículos insisten en el peligro de los concentrados. El tercero considera que la exclusión de los concentrados reduce la incidencia de las anomalías en la relación T4/T8, aunque sin suprimir el riesgo.

Mayo

A. Landay *et al.*, «Immunologic studies in assymptomatic hemophilia patients», *The Journal of Clinical Investigation*, 71, 1.500-1.504.

CRIOPRECIPITADOS CONGELADOS (DE FACTOR VIII O IX) se obtienen a partir de un número muy reducido de donantes (de uno a tres), lo cual constituye una garantía contra el riesgo de infección. No obstante, estos productos plantean graves problemas de conservación y de descongelación, lo cual hace que su uso sólo sea posible en los hospitales. Algo menos eficaces que los concentrados.

LOS CRIOPRECIPITADOS LIOFILIZADOS se obtienen a partir de pools más importantes. Pueden utilizarse a domicilio, pero el hecho de ser administrados por perfusión gota a gota (varias horas diarias) comporta graves limitaciones.

LINFOCITOS T Los primeros marcadores biológicos detectados de la infección por el virus del sida consisten en una reducción de los linfocitos T4.

unas «misteriosas afecciones víricas [que] podrían transmitirse por las fracciones procedentes de plasma comercial..., y se da la advertencia siguiente: «Los hemofílicos franceses harían probablemente bien en atemperar un poco su entusiasmo por estos productos de importación, procedentes de plasmas de mercenarios, expuestos más que otros a las transmisiones de agentes virales».

Febrero

La firma norteamericana Travenol-Hyland, filial de Baxter, comercializa su primer factor VIII calentado, el Hemophil T (método de calentamiento en seco). El CNTS, el 23 de febrero, importa los primeros lotes de Hemophil T.

24 de marzo

Las autoridades norteamericanas dan instrucciones para descartar a los donantes de riesgo.

10 de mayo

Travenol-Hyland dirige una carta al doctor Michel Garreta, director general adjunto del CNTS, en la que se enumeran las medidas tomadas para eliminar los grupos de riesgo de su población de donantes. Dice haber hecho retirar del mercado todos los productos procedentes de *pools* con sangre de donantes que resultaron ser sospechosos. Indica su intención de convertir lo más pronto posible la totalidad de su producción en factor VIII tratado por el calor.[3]

24 de mayo

Se envía a todos los donantes del CNTS una circular firmada por el doctor Soulier y un cuestionario a rellenar. Se subraya allí que el riesgo de transmisión del sida o de la hepatitis vírica es mayor:

1) En homosexuales masculinos y en general en todo individuo que haya mantenido relaciones sexuales múltiples con numerosas parejas.

2) En los sujetos que utilizan drogas por vía inyectable.

3) En determinados sujetos que han vivido en zonas endémicas: el Caribe, especialmente Haití, la Costa Oeste, el sur de Estados Unidos, África ecuatorial.

Como reacción, el periódico *Libération*, el 17 de junio, publica un artículo titulado: «Los maricas, grupo sanguíneo indeseable» y acusa al Dr. Soulier de «patinazo discriminatorio».

4 y 5 de junio

Ante la Asamblea general de la AFH, presidida por el profesor Jean Bernard, el profesor Soulier evoca el peligro de los productos importados y vuelve a recomendar el uso exclusivo de crioprecipitados.

La AFH no admite la propuesta. Su comisión médica concluye que «el riesgo eventual de sida, evaluado objetivamente, no basta para modificar las terapéuticas actuales».[4]

9 de junio

Un informe presentado por el Dr. Habibi a la CCTS señala seis casos sospechosos entre los hemofílicos, uno de los cuales próximo al sida declarado. Recomendaciones del informe:

1) Tratar de modificar los medios de identificar a los donantes de riesgo.

2) Limitar las indicaciones de los concentrados.

3) Lograr la autosuficiencia nacional reduciendo y eliminando a largo plazo las importaciones.[5]

20 de junio

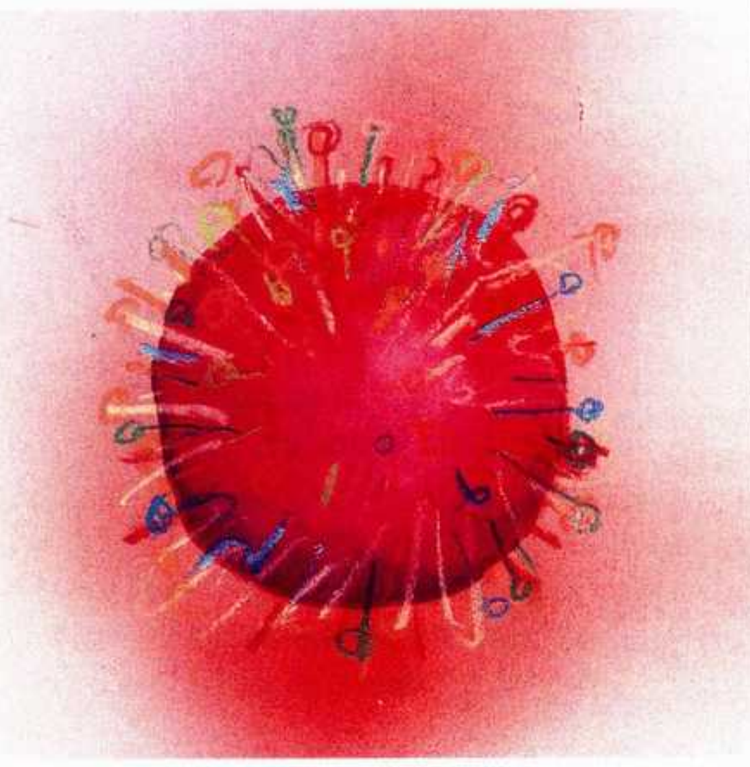
Circular firmada por el profesor Jacques Roux, director general de Sanidad, en la que se insiste en la necesidad de seleccionar a los donantes (búsqueda de signos sospechosos e interrogatorio para determinar una eventual pertenencia a las poblaciones de riesgo) y se pide el desarrollo de un esfuerzo de autosuficiencia nacional para evitar el recurso a los productos importados. Esta circular es considerada discriminatoria porque menciona «grupos de riesgo».

23 de junio

Recomendación del Comité de ministros del Consejo de Europa:

1) Exponer al receptor a un número mínimo de donaciones de sangre.

2) Conseguir la autosuficiencia a nivel



nacional con donantes benévolos no remunerados.

3) Informar a los donantes para evitar las donaciones procedentes de individuos pertenecientes a grupos de riesgo.

4) Informar a los médicos de los riesgos potenciales de la hemoterapia y de los medios para reducirla.[6]

29 de junio

Tres recomendaciones del Consejo médico de la WHF, reunido en Estocolmo:

1) No hay actualmente pruebas suficientes para recomendar una modificación del tratamiento de los hemofílicos. Éste debe realizarse con todos los productos sanguíneos disponibles, bajo la responsabilidad y el juicio de cada médico;

2) Hay que realizar estudios urgentes para lograr una mejor definición de la relación riesgo/ventajas de los diferentes modos de tratamiento;

3) Hay que poner especial atención en la selección de donantes.[7]

Julio

Margaret Heckler, ministra norteamericana de Sanidad, dona sangre a la Cruz Roja y declara: «Quiero asegurar al pueblo norteamericano que nuestras reservas de sangre son puras al 100 %».

4 de julio

Japón: el ministro de Sanidad considera la posible importación de productos norteamericanos calentados, pero no toma ninguna decisión, en parte para proteger la industria japonesa.

Septiembre

Se inicia un estudio, bajo la dirección del Dr. Jean-Pierre Allain, responsable del departamento de investigación clínica del CNTS, sobre la inmunidad y el estado virológico de 425 politransfundidos y hemofílicos que viven en Francia.

El CTS de Estrasburgo interrumpe la recogida de sangre en prisión.

20 de octubre

El laboratorio Immuno (Austria) propone al CNTS su técnica de calentamiento de los productos sanguíneos (método en estado líquido).[8]

25 de octubre

Reunión en Bonn de los representantes de las administraciones de Sanidad y de las asociaciones médicas: «La propagación no es lo bastante significativa como para establecer nuevos reglamentos con vistas a proteger a la población».

Noviembre

El profesor Soulier preconiza el recurso a los productos calentados y recomienda someterlos a prueba.[9]

3 de diciembre

El CNTS firma con la empresa austriaca Immuno una promesa de acuerdo para un intercambio de tecnología sobre los productos calentados.

1984

13 de enero

Una nota de la dirección francesa de la administración penitenciaria a los directores regionales de los servicios penitenciarios y a los jefes de los establecimientos penitenciarios recomienda «aumentar el ritmo de las colectas en los grandes establecimientos».

Febrero

Cutter (Estados Unidos) comercializa (diri-

CRONOLOGÍA CIENTÍFICA

Diferencias en las anomalías de los linfocitos entre pacientes tratados por concentrados y pacientes tratados por crioprecipitados (que conservan parámetros inmunológicos normales). Las anomalías vinculadas a los concentrados no son reconocidas como indicadores de sida inminente y son necesarios estudios longitudinales para determinar su significación clínica.

20 de mayo

F. Barré-Sinoussi *et al.*, «Isolation of a lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS», *Science*, 220, 868-871.

En el mismo número de Science *se publican, de una parte, el descubrimiento del retrovirus aislado en el Instituto Pasteur y tres artículos de los laboratorios de Gallo y de Essex que presentan otro virus como agente causal del sida. Resultaría luego que el virus aislado y cultivado por el Instituto Pasteur fue explotado por Gallo; este virus serviría para establecer los primeros tests de diagnóstico, incluidos los de Abbott.*

28 de mayo

C.A. Ludlam *et al.*, «Disorderered immune regulation in hemophiliacs not exposed to commercial factor VIII», *The Lancet*, 1.226.

Hemofílicos con anomalías en la razón de linfocitos T pero que sólo recibieron productos fabricados en Escocia a partir de la sangre de donantes voluntarios (sin que se encontrara ningún caso de sida entre los donantes escoceses). Los autores concluyen que estas anomalías son debidas a proteínas extrañas o a un virus omnipresente.

Junio

R.D. Miller *et al.*, «Aids and blood products», *The Journal of Anesthesiology*, 58, 493-494.

Posibilidad de transmisión del sida por la sangre y productos derivados de ella. El artículo cita la National Hemophilia Foundation (Estados Unidos), que ha recomendado el uso exclusivo de crioprecipitados en los niños de menos de 4 años, en los hemofílicos recientemente identificados y en aquellos que solamente requieren una terapia poco frecuente. Se recomienda asimismo a los fabricantes de concentrados que excluyan donantes de riesgo y donantes procedentes de ciertas ciudades (San Francisco, Nueva York, Los Ángeles, Miami).

24 de junio

«CDC Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)», Update-United States, MMWR 32, 309-311.

Los grupos de alto riesgo continúan siendo los varones homosexuales y bisexuales (71 %), los toxicómanos intravenosos (17 %), las personas nacidas en Haití que viven en Estados Unidos (5 %) y los hemofílicos (1 %).

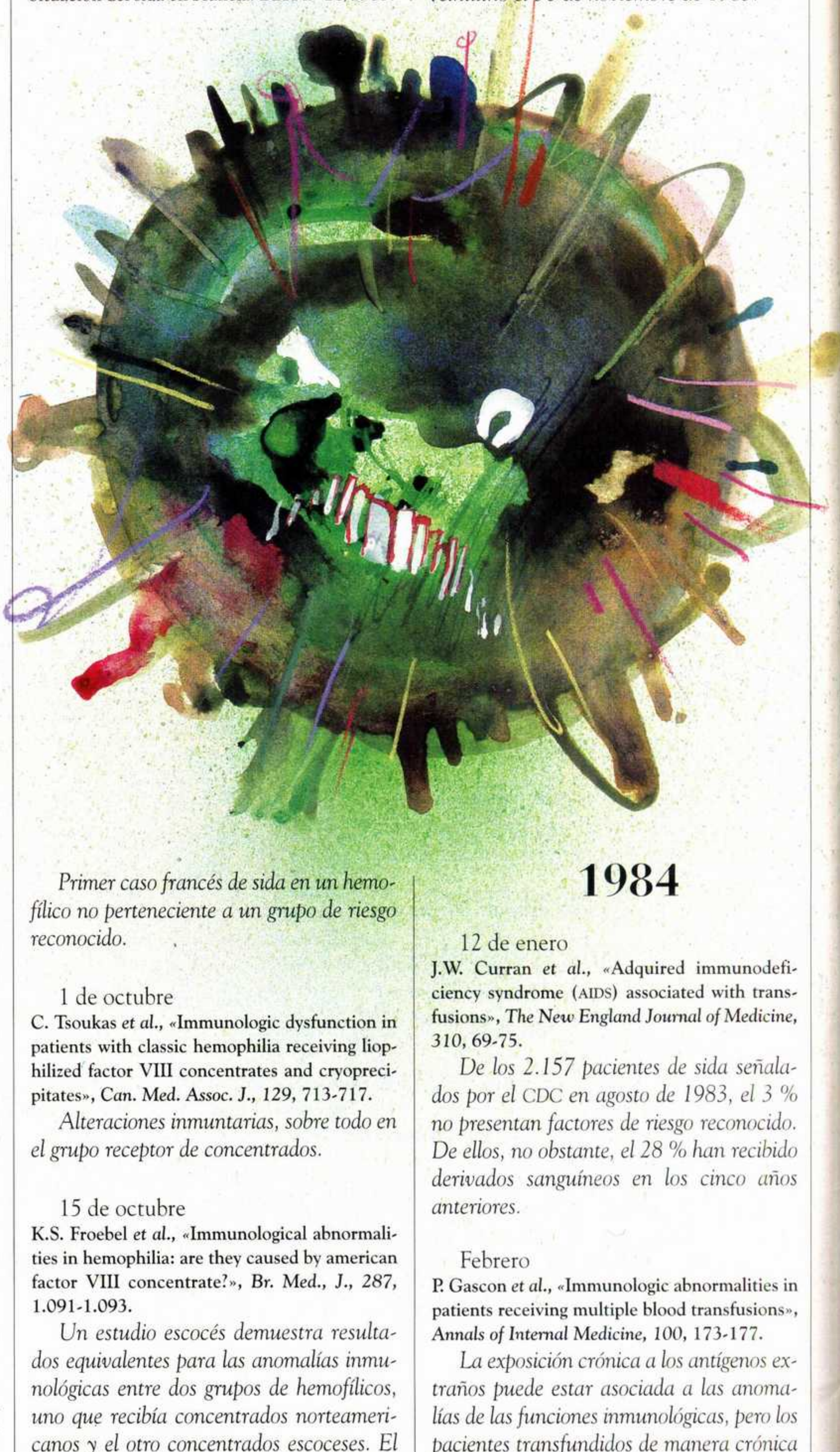
2 de julio

K.A. Rickard *et al.*, «Absence of Aids in hemophiliacs in Australia traited from an entirely voluntary blood donor system», *The Lancet*, 50-51.

Inexistencia de casos de sida entre hemofílicos australianos tratados dentro de un sistema autosuficiente de donaciones totalmente voluntarias y no remuneradas.

20 de julio

Situación del sida en Francia. BEH nº 28/1983.



Primer caso francés de sida en un hemofílico no perteneciente a un grupo de riesgo reconocido.

1 de octubre

C. Tsoukas *et al.*, «Immunologic dysfunction in patients with classic hemophilia receiving liophilized factor VIII concentrates and cryoprecipitates», *Can. Med. Assoc. J.*, 129, 713-717.

Alteraciones inmuntarias, sobre todo en el grupo receptor de concentrados.

15 de octubre

K.S. Froebel *et al.*, «Immunological abnormalities in hemophilia: are they caused by american factor VIII concentrate?», *Br. Med., J.*, 287, 1.091-1.093.

Un estudio escocés demuestra resultados equivalentes para las anomalías inmunológicas entre dos grupos de hemofílicos, uno que recibía concentrados norteamericanos y el otro concentrados escoceses. El estudio llega a la conclusión de que no existe ningún vector de la enfermedad específicamente ligada a los productos norteamericanos.

2 de diciembre

«CDC Update: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) among patients with hemophilia-United States», MMWR, 32, 613-614.

Encuesta en 116 centros de tratamiento de hemofílicos: primer caso diagnosticado en septiembre de 1981, seis casos en 1982, veintiuno el 30 de noviembre de 1983.

1984

12 de enero

J.W. Curran *et al.*, «Adquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusions», *The New England Journal of Medicine*, 310, 69-75.

De los 2.157 pacientes de sida señalados por el CDC en agosto de 1983, el 3 % no presentan factores de riesgo reconocido. De ellos, no obstante, el 28 % han recibido derivados sanguíneos en los cinco años anteriores.

Febrero

P. Gascon *et al.*, «Immunologic abnormalities in patients receiving multiple blood transfusions», *Annals of Internal Medicine*, 100, 173-177.

La exposición crónica a los antígenos extraños puede estar asociada a las anomalías de las funciones inmunológicas, pero los pacientes transfundidos de manera crónica no tienen el mismo perfil inmunológico que

gido a la exportación) su factor VIII calentado (en seco).

23 de marzo

El CNTS decide iniciar dos protocolos destinados a comparar los productos calentados con los no calentados.

Finales de marzo

Balance del estudio iniciado en septiembre de 1983 por J.P. Allain: el 47 % de los hemofílicos analizados son seropositivos.

11 de mayo

El LNS aprueba el Hemophil T de Travenol-Hyland.

2 de junio

Asamblea general de la AFH. La comisión médica cree que las complicaciones transfusionales son ante todo hepáticas y estima que el riesgo de sida es muy pequeño.[10]

Julio

El CTS de Estrasburgo pone a punto su propia técnica de calentamiento con la ayuda, gratuita, de Travenol.[11]

Agosto

El comité médico de la WHF, en el que participa el Dr. J.-P. Allain, adopta la siguiente resolución: «El tratamiento de la hemofilia debe proseguir con los medios disponibles, sean cuales fueren».[12]

Septiembre

Número especial de la *Revue française de transfusion et inmunohématologie*.[13]

1) Publicación de los resultados del estudio dirigido por J.-P. Allain.

2) «Por ahora, el sida constituye para el hemofílico un riesgo pequeño; no obstante, la elevada frecuencia de anomalías infraclínicas es muy preocupante. A pesar de todo, ello no debe poner en tela de juicio los numerosos beneficios ligados al tratamiento sustitutivo precoz e intensivo y al tratamiento profiláctico» (Laurian *et al.*)

3) El CTS de Lille constata una falta de anomalías inmunológicas en 115 hemofílicos tratados únicamente con fracciones preparadas localmente en Lille (Huart *et al.*).

4) Una encuesta demuestra que la circular del 20 de junio de 1983 no es correctamente aplicada por muchos centros (Saleun *et al.*).

Octubre

El CTS de Lille elabora su propia técnica de calentamiento y repatría los productos no calentados.[14]

La revista *L'Hémophile* escribe: «El riesgo de infección por el sida sigue siendo extremadamente pequeña para un hemofílico [...]. No hay correlación entre la aparición del sida y la cantidad de concentrados inyectados.»

13 de octubre

La NHF norteamericana se pronuncia a favor de utilizar productos calentados, salvo excepciones dictadas por la urgencia.

Noviembre

Detección precoz obligatoria en Nueva Zelanda.

22 de noviembre

Informe a la CCTS del Dr. Jean-Baptiste Brunet, epidemiólogo de la DGS: «Los estudios [...] han permitido demostrar que el virus se inactiva tras calentamiento de los derivados sanguíneos (68 °C durante 24 horas)»; y «El CDC llega a la conclusión de que debería limitarse el uso de derivados no tratados por el calor».

Jean Ducos, presidente de la CCTS y director del centro de Toulouse, estima, no obstante, que la eficacia de los productos tratados por el calor, algunas de cuyas propiedades han podido quedar destruidas, está por demostrar. Esta fecha del 22 de noviembre de 1984 será elegida por el Consejo de Estado como punto de partida de la falta y la responsabilidad del Estado ante los hemofílicos.

Diciembre

El BGA alemán descarta la idea de imponer el recurso a los productos calentados pero recomienda la detección precoz de todos los donantes.

1985

Primeros de enero

La AABB norteamericana pide que las pruebas de detección precoz en curso de validación sean aplicadas a todos los donantes de sangre. La FDA recomienda efectuar pruebas de verificación por la técnica Western Blot en todas las pruebas positivas.

9 de enero

El Dr. François Pinon, director del centro de transfusión del hospital Cochin, hace saber, mediante una circular, que el 6‰ de los donantes de sangre de su establecimiento dan positivo en las pruebas de anticuerpos anti-VIH. Aconseja, por tanto, «reducir e incluso evitar, siempre que sea posible, la prescripción de los productos sanguíneos de uso terapéutico».[15]

16 de enero

Circular de la DGS en la que se insiste en la importancia de la circular del 20 de junio de 1983 y se advierte de «la posible responsabilidad de los establecimientos de transfusión sanguínea que no apliquen las medidas de prevención recomendadas».

24 de enero

Acuerdo entre el CNTS y el Immuno: el CNTS producirá fracciones calentadas bajo licencia Immuno.

Finales de enero

El CTS de Lille somete sus productos calentados al control del Instituto Pasteur.[16]

1 de febrero

Las firmas presentes en el mercado alemán informan al BGA que han reorientado su producción de factor VIII hacia productos tratados por el calor. Pero los *stocks* de productos no calentados no son retirados del mercado.

11 de febrero

Presentación de una petición de comercialización del test Abbott (EEUU) por parte del Laboratoire national de la santé (Francia).

14 de febrero

En una carta dirigida a la *Nature*, Peter L. Page (Cruz Roja norteamericana), sugiere que los tests de validación en curso no sean aprobados por la FDA, mientras que tengan garantía sobre el número de falsos positivos y que la significación de la seropositividad no quede establecida.

28 de febrero

Presentación de una solicitud de comercialización del test Elavia/Diagnostics Pasteur (Sanofi) en el LNS.

Marzo

Detección precoz y calentamiento obligatorios en Austria.

2 de marzo

La FDA norteamericana aprueba el test Abbott. Cada test positivo debe ser validado por una prueba basada en la técnica Western blot. La FDA autoriza otros tests en los días siguientes: Electronucleonics, Litton-Bionetics... La detección precoz se generaliza en Estados Unidos.

7 de marzo

Una reunión de la CSTS examina los resultados de Cochin, relatados en nombre de la DGS por J.-B. Brunet.

10 de marzo

Gran Bretaña autoriza las pruebas Abbott, Dupont y Genentech. Controversia en torno al test Abbott, ya que se considera que da demasiados falsos positivos.

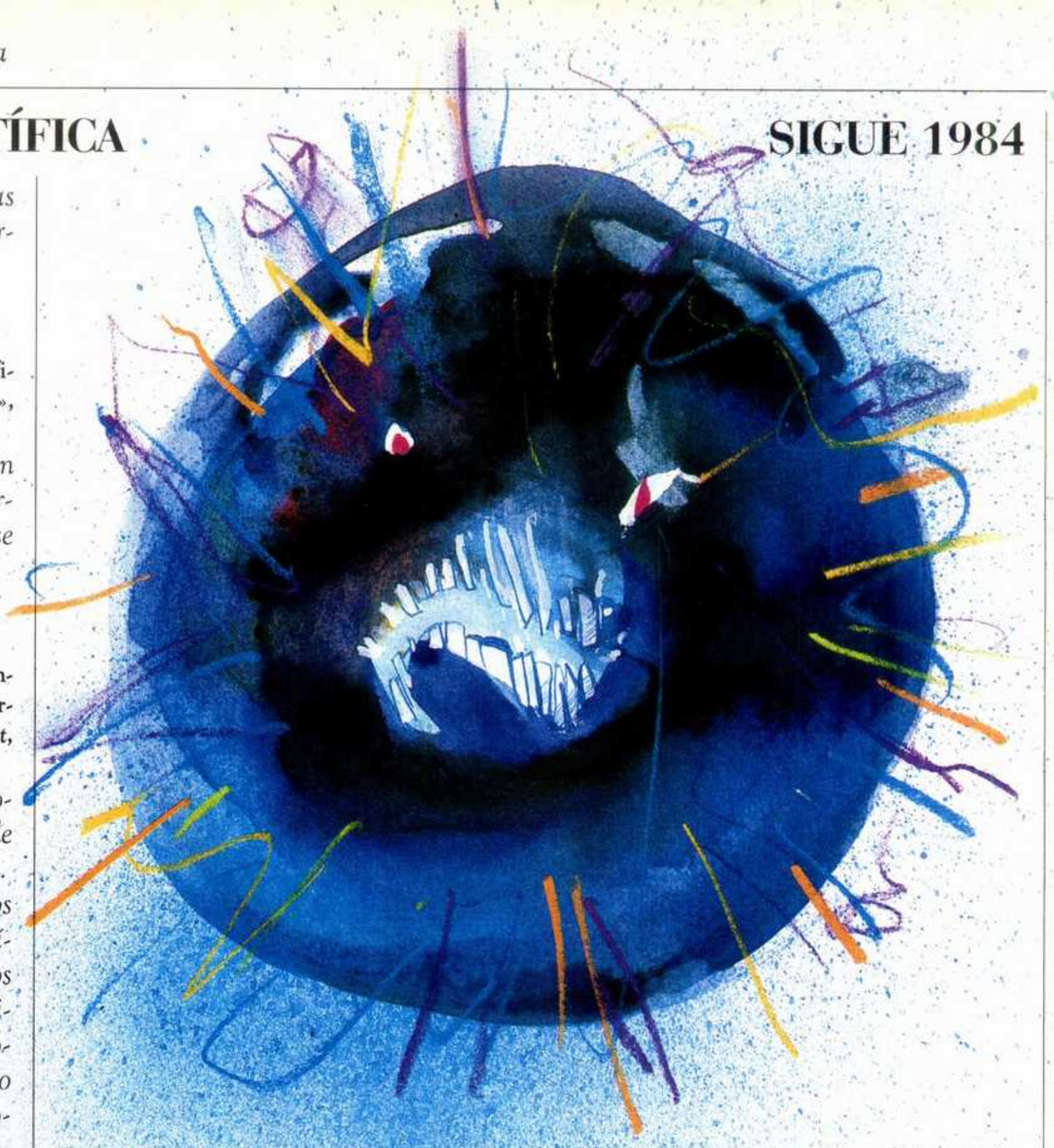
12 de marzo

Nota del Dr. Brunet a Jacques Roux, director general de Sanidad:

«Si la proporción de donantes LAV* que figura en la encuesta Cochin es representativa de la situación en París (6 ‰), es probable

CRONOLOGÍA CIENTÍFICA

SIGUE 1984



muchos homosexuales infectados. Estas anomalías, por lo tanto, deben interpretarse con prudencia.

Abril

B.L. Evatt *et al.*, «The adquired immunodeficiency syndrome in patients with hemophilia», *Annals of Internal Medicine*, 100, 499-504.

Estudio retrospectivo; casos de sida en hemofílicos desde enero de 1982. El intervalo de latencia tras la contaminación se estima en dos años y medio.

30 de junio

A.L. Bloom, «Adquired immunodeficiency syndrome and other possible immunological disorders in European haemophiliacs», *The Lancet*, 1.452-1.455.

Once casos de sida entre 13.000 hemofílicos europeos (estudio sobre el 65 % de los pacientes tratados en dieciocho países).

«Debido al inmenso beneficio que los concentrados han procurado a los hemofílicos, los médicos son naturalmente reacios a abandonar estos productos, que son hipotéticamente peligrosos, a falta de productos alternativos que hayan demostrado ser inocuos. Sin embargo, esta actitud podría cambiar ante informaciones suplementarias».

De los 135 médicos interrogados, 23 han reducido la prescripción de productos sanguíneos norteamericanos y siete la han suprimido totalmente.

7 de julio

M. Melbye *et al.*, «High prevalence of Lymphodenopathy virus (LAV) in European haemophiliacs», *The Lancet*, 40-41.

Prueba de anticuerpos anti-LAV en veintidós hemofílicos daneses: el 64 % son claramente positivos. Peligro de las importaciones de sangre o de concentrados procedentes de Estados Unidos.

18 de agosto

R.B. Ramsey *et al.*, «Antibody to lymphadenopathy-associated virus in haemophiliacs with and without Aids», *The Lancet*, 397-398.

El 72 % de los hemofílicos asintomáticos tratados a domicilio en Georgia son portadores de anticuerpos anti-LAV. Alto riesgo en los pacientes que utilizan concentrados de factor VIII.

Septiembre

J.F. Bach, «Sida, transfusion et hémophilie, une relation encore mystérieuse», *Revue française de transfusion et immunohématologie*, septiembre de 1984, XXVII, 455-458.

Los casos de inmunosupresión detectados en hemofílicos pueden recibir dos explicaciones: 1) la hipótesis viral estricta; 2) la hipótesis inmunológica pura.

1 de septiembre

R. Cheinsong-Popov *et al.*, «Prevalence of antibody to human T-lymphotropic virus type III in Aids and Aids risk patients in Britain», *The Lancet*, 477-480.

El 97 % de los pacientes de sida tienen anticuerpos dirigidos contra el HTLV III y contra el LAV (las dos denominaciones del virus responsable del sida). Estos datos confirman la estrecha asociación entre el HTLV III y el sida.

«Sin embargo, sería imprudente afirmar que el sida se desarrollará en todos los sujetos seropositivos».

29 de septiembre

J.A. Lévy *et al.*, «Recovery and inactivation of infectious retroviruses added to factor VIII concentrates», *The Lancet*, 722-723.

Un ensayo de calentamiento prolongado a 68 °C confirma la inactivación de los retrovirus.

«De la adopción de esta técnica en la fabricación de los concentrados de factor VIII debería resultar un material exento de estos virus infecciosos.»

5 de octubre

«Sida, rapport sur la situation en Europe au 15 juillet 1984», *Weekly Epidemiological Record*, 40, 305-307.

Un total de doce casos de sida entre los hemofílicos de Europa, cinco de los cuales en Alemania federal, tres en España, dos en Francia y dos en el Reino Unido. Hay que añadir dos casos transfusionales en Francia.

22 de octubre

Situación del sida en Francia, BEH 41/84.

Balance en Francia: dos casos de sida en hemofílicos y tres casos transfusionales. El BEH considera muy pequeño el riesgo de contaminación debido a una transfusión, pero incita a reforzar el control de los donantes.

26 de octubre

«CDC Update: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in persons with hemophilia», MMWR 33, 589-91.

Casos de sida registrados entre los hemofílicos en Estados Unidos: uno en 1981, ocho en 1982, catorce en 1983, veintinueve en 1984.

En total, cincuenta y dos casos el 15 de octubre de 1984.

La ocurrencia de nueve casos sin ningún riesgo conocido, al margen de la utilización de concentrados del factor VIII, implica que estos productos son vectores potenciales de la infección.

El CDC hace suyas las recomendaciones de la Fundación nacional de la hemofilia del 13 de octubre precedente sobre la utilidad de los concentrados tratados por el calor y estima que «debería limitarse el uso de factores concentrados no calentados».

22 de noviembre

L.W. Kitchen *et al.*, «Aetiology of Aids-antibodies to human T-cell leukaemia virus (type III) in haemophiliacs», *Nature*, 312, 367-369.

Contaminación masiva de los pacientes del centro de hemofilia de Worcester (Massachusetts). Porcentaje de anticuerpos hallados en los asintomáticos: 64 % (el 53 % en muestras extraídas antes de 1984 y el 94 % en muestras extraídas en 1984).

LOS CONCENTRADOS suponen una enorme ventaja para el hemofílico, pues pueden guardarse en el frigorífico y ser administrados con simples inyecciones intravenosas. Permiten realizar una actividad normal (viajes, actividades deportivas...). No obstante, se fabrican a partir de miles de donantes, lo cual aumenta su riesgo infeccioso. Popularizados en los años 1980, fueron objeto de una fuerte demanda en el momento preciso en que el sida hacía su aparición.

PPSB o protrombina, proconvertina, factor antihemofílico B, factor Stuart: producto sanguíneo elaborado por el profesor Soulier para los hemofílicos B.

que todos [cursiva en el texto] los productos sanguíneos preparados a partir de *pools* de donantes parisienses estén actualmente contaminados.»[17]

Abril

Nota del Dr. Brunet al Dr. Claude Weisselberg, consejero de Edmond Hervé, secretario de Estado de Sanidad, sobre la oportunidad de una detección precoz sistemática.

Finales de abril

El LNS recibe complementos informativos que había solicitado a Abbott y a Diagnostics Pasteur. A partir de esta fecha el LNS responde favorablemente a todos los centros que solicitan la autorización de utilizar uno u otro test (así como el test Organon).

Mayo

Detección precoz obligatoria en Países Bajos y Noruega.

2 de mayo

El ministerio francés de Sanidad aprueba que el test Abbott no sea aceptado por el LNS hasta unos quince días después del test Pasteur.[18]

6 de mayo

Reunión de los responsables norteamericanos de sanidad en el CDC (Atlanta): «Los fabricantes señalan que siguen utilizándose factores no calentados, aunque no haya ruptura de reservas de productos calentados».[19]

7 de mayo

Nota de Gérard Jacquin, director bioindustrial del CNTS, a Michel Garretta: «Crioprecipitados: intento de ventas a la exportación o al mercado francés (rebajados) a fin de reducir lo más rápidamente posible la reserva de productos no calentados».[20]

9 de mayo

Reunión interministerial francesa presidida por el profesor François Gros, consejero científico del primer ministro Laurent Fabius. Resumen: «No se ha demostrado que la generalización del test sea una medida positiva en términos de sanidad pública:

»1. Los casos de sida post-transfusional son al fin y al cabo bastante raros [...].

»2. La generalización del test carecería de efecto de frenado de la enfermedad, pues sólo se evitan unos pocos casos». No obstante, esta generalización «parece difícil de evitar» porque «de una parte, la opinión está alarmada y la presión de los medios es considerable. De otra, la decisión ha sido tomada en algunos grandes países extranjeros...». Además: «es de temer que de no tomarse ninguna disposición para proteger el test francés, éste será completamente excluido del mercado en cuanto el LNS autorice el test norteamericano. Hay que tomar una rápida decisión, porque el LNS no podrá retener durante mucho tiempo el dossier de registro de Abbott después del 13 de mayo, fecha límite dada a la sociedad, sin correr el riesgo de un recurso contencioso».

El ministerio de asuntos sociales y solidaridad nacional, con el que coincide el ministerio de economía, finanzas y presupuesto, «se opone a que la seguridad social se haga cargo del test debido a la importancia de las sumas involucradas».[21]

Finales de mayo

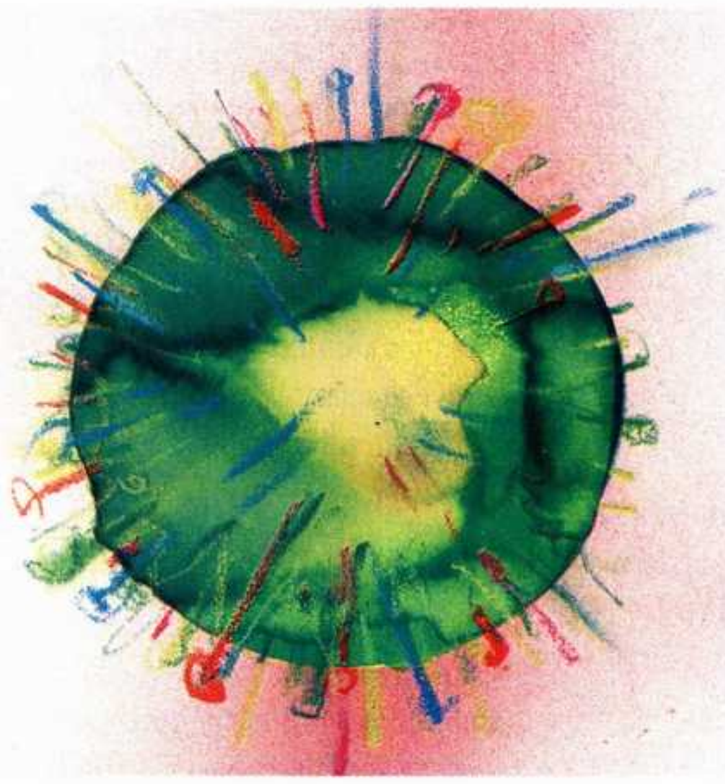
El profesor Montagnier certifica que, efectivamente, los productos calentados del CTS están inactivados.[22]

29 de mayo

Reunión interna del CNTS. Actas: «Con un 2 a un 3 ‰ de donantes anti-LAV positivos... y lotes de 1.000 litros (entre 4.000 y 5.000 donantes), todos nuestros lotes están contaminados. [...] Compete a las autoridades tutelares asumir sus responsabilidades relativas a este grave problema y eventualmente prohibirnos ceder productos, con las consecuencias financieras que ello acarrea.»[23]

Junio

Una comisión de expertos designada por el BDA alemán concluye que «el riesgo de transmisión del agente patógeno del sida por empleo de factores coagulantes parece posible en el estado actual de los conocimientos; sin embargo, a la luz de los datos disponibles,



este riesgo es muy pequeño y no puede provocar una modificación de la terapia actualmente en vigor».

Se inicia la producción industrial por el CNTS de productos calentados con la técnica Immuno.

19 de junio

Laurent Fabius anuncia a la Asamblea nacional la detección precoz obligatoria para todos los donantes de sangre a partir del 1 de agosto.

Reunión del CNH: «Por unanimidad, el Comité estima que es imperativo que estos productos [calentados] sean puestos a diposición de los usuarios en el más breve plazo. Un periodo intermedio de unas semanas, durante el cual estos productos coexistirán con fracciones no calentadas y todavía no utilizadas, es aceptable en la medida que la producción de estas fracciones no calentadas esté interrumpida en los centros de fraccionamiento y se trate meramente del plazo necesario para las etapas de modificación de la tecnología. A partir de ahora, las fracciones calentadas francesas o de importación deberán distribuirse imperativamente a los hemofílicos anti-LAV negativos».[24]

20 de junio

Reunión de la CCTS. «Hay que saber que la probabilidad de que los lotes no estén contaminados es muy pequeña (4,5 10^{-5} en el caso de una frecuencia de dos por mil donantes anti-LAV^+ y para lotes que contienen el plasma de 5.000 donantes). En tales condiciones es indispensable que los hemofílicos anti-LAV^- sean tratados con productos calentados.» La CCTS señala que el «CNH se ha declarado dispuesto a aceptar una fase intermedia corta, a condición de fijar un límite».

21 de junio

El test Diagnostics Pasteur es aceptado por el LNS.

«Mi-85»

Los productores norteamericanos ponen fin a la distribución de productos no calentados.[25]

Primeros de julio

Gran Bretaña: el PHS estima que los tests Abbott y Electronucleonics dan dos tercios de falsos positivos.

Julio

Tras dos años de vacilaciones, el ministro japonés de Sanidad autoriza los productos calentados (pero no prohíbe los demás). Cinco firmas siguen distribuyendo productos no calentados: Baxter (Travenol), Bayer...

3 de julio

Una nota del CNTS (firmada por B. Habibi) define la distribución de fracciones coagulantes durante los tres meses de julio y agosto: «La distribución de los concentrados de factor VIII y de PPSB* calentados a los hemofílicos fuera de protocolo debe realizarse si estos enfermos son anti-LAV negativos... Para los enfermos conocidos anti-LAV positivos, los concentrados no calentados deben utilizarse hasta el agotamiento de las reservas».[26]

5 de julio

Una carta del profesor Boneu del CTS regional de Toulouse reclama el bloqueo de las fracciones no calentadas y la importación masiva de

CRONOLOGÍA CIENTÍFICA

1 de diciembre

L.G. Gürtler *et al.*, «Increase in prevalence of anti-HTLV III in haemophiliacs», *The Lancet*, 1.275-1.276.

Doce casos de sida en hemofílicos europeos.

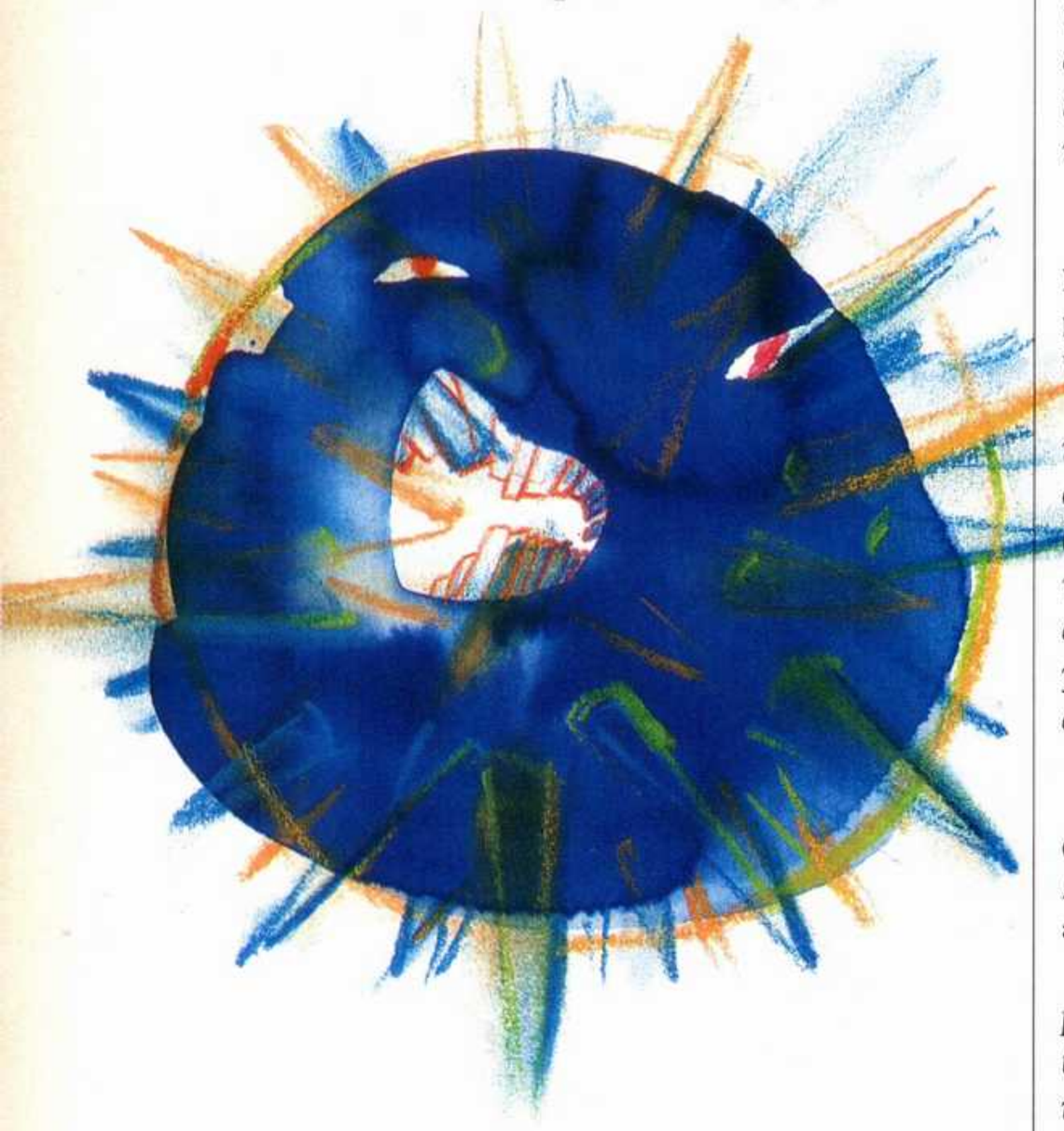
Las pruebas realizadas en los hemofílicos de Baviera revela que el 53 % eran positivos en 1984.

22 de diciembre

«Blood transfusion, hemophilia and Aids», Editorial, *The Lancet*, 1.433-1.435.

Subsisten incertidumbres sobre el significado de la seropositividad:

«Los anticuerpos no necesariamente son protectores [...] aunque un test positivo no sea un diagnóstico de sida [...]



Un test positivo no necesariamente indica una protección.»

Tasa de anticuerpos en los hemofílicos: el 53 % en Alemania, el 32 % en el Reino Unido, el 72 % en Estados Unidos (el 94 % en un estudio reciente). Peligro de los concentrados norteamericanos.

Calentamiento: «Puesto que el HTLV III es relativamente sensible al calor, el calentamiento de los concentrados (como el que está prescrito en las hepatitis) es una técnica que tiene que ser rápidamente introducida».

«La eficacia clínica [de los concentrados calentados] respecto al sida y a las seroconversiones debe ser estudiada en pacientes no expuestos».

«La gravedad del sida merece un enfoque pragmático y en el caso de los hemofílicos es razonable recurrir a los productos calentados.»

1985

19 de enero

A.G. Bird *et al.*, «Haemophilia and Aids», *The Lancet*, 162-163.

Los autores están en desacuerdo con el editorial anterior que recomienda pasar al factor VIII calentado.

El artículo subraya las incertidumbres que persisten acerca de la sensibilidad del virus a las técnicas de calentamiento y hace hincapié en los peligros «desconocidos, pero muy reales» de las técnicas de calentamiento: formación de anticuerpos anticoagulantes de efectos irreversibles. Los autores recomiendan que los seronegativos reciban lo más pronto posible productos ingleses calentados y que los seropositivos, puesto que no es seguro que exista un riesgo de sobreinfección, reciban concentrados ingleses no calentados.

26 de enero

B. Spire *et al.*, «Inactivation of lymphadenopathy-associated virus by heat, gamma rays and ultraviolet light», *The Lancet*, 188.

El calentamiento a 56 °C durante 20 minutos de muestras virales de LAV produce una inactivación del 100 %. El LAV, por lo tanto, es sensible al calor, como los demás retrovirus. No obstante, estos datos no pueden extrapolarse a los productos liofilizados, ya que estos experimentos se llevan a cabo en medio líquido.

2 de febrero

C. Rouzioux *et al.*, «Absence of antibodies to Aids virus in hemophiliacs treated with heat-treated factor VIII concentrate», *The Lancet*, 271.

Un ensayo demuestra que en dieciocho pacientes tratados con concentrados calentados (Hemophyll T Hyland) no se observa ninguna seroconversión; hay que deplorar, en cambio, cinco seroconversiones en veintinueve pacientes tratados con concentrados no calentados.

18 de febrero

Situación del sida el 1 de enero en Francia, BEH Nº 6.

Francia: dos casos de sida entre los hemofílicos y dos entre los transfundidos. Se anuncia la elaboración de pruebas serológicas pronto utilizables. Se reiteran las recomendaciones del CDC del 11de enero de 1985 sobre las precauciones que deben adoptar los individuos susceptibles de ser afectados por el virus LAV: «Habrá que abstenerse de toda donación de sangre, plasma, órganos, tejidos y esperma».

22 de febrero

J. Jason, «Immune Status of blood product recipients», JAMA, 253, 1.140-1.145.

Hallazgo de enfermedades inmunitarias en enfermos que han recibido concentrados.

6 de abril

J.P. Allain *et al.*, «The case for heat-treated products», *The Lancet*, 814-815.

Estudio del producto calentado Hémophil T de Hyland Travenol en conejos y pacientes. Ninguno de los receptores ha presentado anomalías inmunológicas ni reacciones clínicas. Por otra parte, de los veintiún enfermos tratados exclusivamente con este producto calentado, uno solo ha desarrollado inhibidores (lo cual es compatible con los 10-15 % alcanzados en caso de hemofilia severa).

21 de junio

«World Health Organisation Workshop: Conclusions and recommendations on AIDS», JAMA, Leads from the MMWR, vol. 253, 3.385-3.391.

A continuación del congreso de Atlanta (5-17 de abril), la OMS recomienda el empleo de productos calentados, rastrear todos los donantes y no hacer transfusiones de las unidades positivas.

Octubre

«Aids-hemophilia French study group. Inmunologic and virologic status of multitransfused patients: role of type and origin of blood», *Blood*, 66, 896-901.

Estudio coordinado por Jean-Pierre Allain. En los 425 pacientes franceses multitransfunidos asintomáticos, la prevalencia global de los anticuerpos es del 45 %. Las tasas más elevadas se observan entre los hemofílicos que reciben concentrados de factor VIII importados de Estados Unidos.

LOS PROCESOS JUDICIALES EN FRANCIA

Un primer proceso llevó a la condena, en 1993, de cuatro responsables administrativos: dos responsables de CNTS, los doctores Garreta y Allain, por «engaño sobre las cualidades sustanciales de los productos sanguíneos» y dos altos funcionarios, J. Roux y R. Netter, por «no asistencia a persona en peligro». Los dos primeros han sido condenados a penas de prisión en sentencia firme.

Una segunda serie de procesos, esta vez por envenenamiento o complicidad en envenenamiento, implicó una vez más a los señores Garreta y Allain, a otros dos responsables del CNTS (B. Habibi y G. Jacquin) y a varias personalidades: tres ministros de aquella época: G. Dufoix, E. Hervé y L. Fabius; varios de sus consejeros: F. Gros, C. Weisselberg, G. Rimareix, C.H. Filippi, L. Schweitzer, P. Baudry; y ciertos responsables administrativos e industriales: la señora M.-T. Pierre (DGS), el doctor J.-B. Brunet (DGS) y J. Weber (Pasteur Diagnostics).

fracciones calentadas. «Estoy seguro de que habrá motivo de escándalo si los medios se hacen eco de este asunto, en cuyo caso los médicos transfusores y responsables de hemofílicos serán acusados justamente de negligencia.»(27)

18 de julio

Italia: ley que establece la obligatoriedad de la detección precoz. Deberá aplicarse progresivamente.

23 de julio

Dos decretos:

1) La detección de anticuerpos anti-LAV debe realizarse en cada extracción de sangre a partir del 1 de agosto.

2) La calificación de «calentado» se introduce para un cierto número de productos sanguíneos y aumenta su precio de cesión. A partir del 1 de octubre, estas tarifas sustituirán las de los derivados no calentados. «Estos derivados dejarán de ser sufragados por los organismos de seguridad social cuando hayan sido prescritos después de dicha fecha.»

24 de julio

El LNS aprueba el test Abbott.

1 de agosto

Detección precoz obligatoria en Francia para todos los donantes. Se seguirán distribuyendo los productos no calentados.

Detección precoz obligatoria en Bélgica.

Finales de agosto

El PHS británico valida dos tests de nueva generación (del neerlandés Organon y del británico Wellcome), que reducen el número de falsos positivos.

6 de septiembre

Detección precoz obligatoria en España. «Resolución del Ministerio de Sanidad y Consumo, por el cual se insta a las empresas que elaboran los reactivos para la realización de la prueba de detección de anticuerpos frente al virus del sida, a cumplir una serie de requisitos imprescindibles para obtener la correspondiente autorización y comercializarlos.»

2 de octubre

Circular de la DGS. «La detección sistemática de los anticuerpos anti-LAV en cada donación de sangre en ningún caso sustituirá las medidas de exclusión de la donación que permanecen en vigor. En efecto, sólo la doble exclusión de los donantes de riesgo y de las extracciones anti-LAV positivas ofrece actualmente un máximo de seguridad para la prevención del sida al evitar la diseminación del virus por vía transfusional.» Además, «los concentrados estables *calentados* deberán sustituir los productos estables equivalentes que no hayan sido objeto de una inactivación por el calor». «[...] la aplicación conjugada de los dos decretos del 23 de julio debe garantizar una completa seguridad transfusional ante la eventual transmisión del sida». Retirada del mercado de todo producto congelado o criodesecado preparado antes de la puesta en práctica sistemática del test de detección precoz.

La firma Mérieux continuó exportando productos no calentados tras su prohibición en Francia.(28)

11 de octubre

Nota del director general de los establecimientos penitenciarios de Toulouse en la que se informa a los directores de los centros de la suspensión temporal de las colectas de sangre en dichos establecimientos.(29)

1 de noviembre

Detección precoz obligatoria en Canadá.

1986

En Alemania, 32 de los 84 hospitales de Rheinland-Pfalz utilizan productos no calentados. La firma Haemoplas sigue vendiendo productos no comprobados hasta 1987.

En Suiza, la Cruz Roja distribuye concentrados no comprobados hasta el mes de abril.

7-9 de julio

Conferencia de consenso de los NIH: sólo contraerán el sida entre el 20 y el 25 % de los seropositivos.(30)

1987

Finales de enero

La FDA acepta el test Abbott de segunda generación.

1988

20 de enero

Circular DGS: creación de los centros de detección precoz anónima y gratuita.

Marzo

Primeras denuncias contra el CNTS.

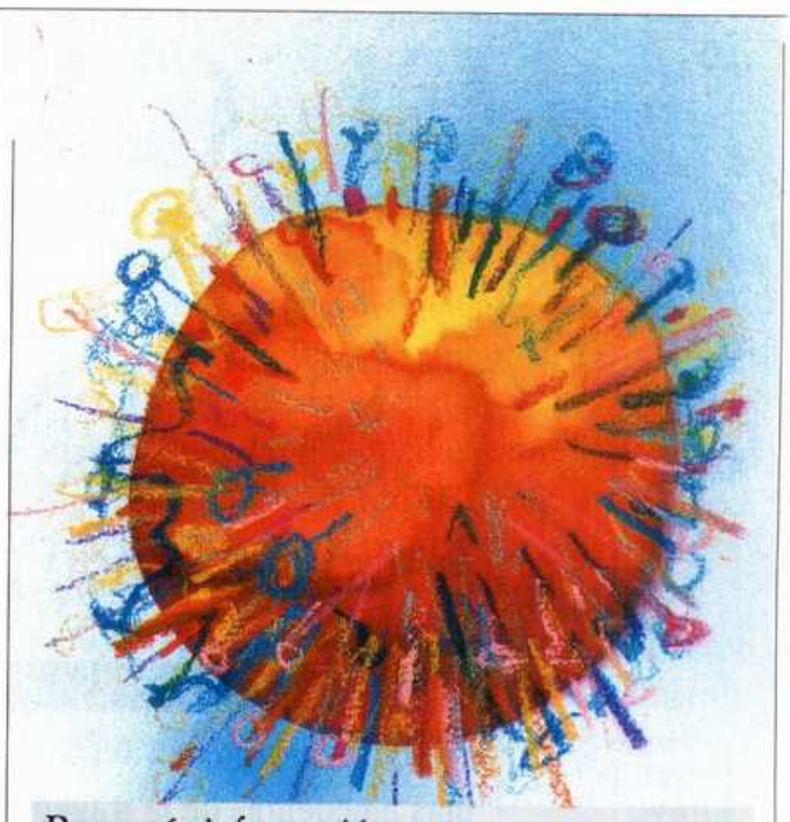
Abril

La FDA descubre que 56 centros de la Cruz Roja norteamericana no respetan las reglas impuestas para seleccionar a los donantes.

1993

28 de mayo

«Real Decreto-Ley 9/1993, por el que se conceden ayudas a afectados por el VIH como consecuencia del sistema sanitario público.»



Para más información

- J.-P. Allain, *Le Sida des hémophiles, mon témoignage*, Frison-Roche, 1993.
- A.M. Casteret, *L'Affaire du sang*, Editions La Découverte, 1992.
- M. Grmek, *Histoire du sida*, Petite bibiothèque Payot, 1995.
- M.-A. Hermitte, *Le Sang et le droit*, Seuil, 1996.
- E. Koch, *Sang rouge, sang noir, chronique d'un scandale médical*, Frison-Roche, 1992.
- M. Massenet, *La Transmission administrative du Sida*, Albin Michel, 1992.
- J. Roux, *Sang contaminé. Priorités de l'Etat et décisions politiques*, Editions Espace 34, 1995.
- J. Ruffié y J.-C. Sournia, *La Transfusion sanguine*, Fayard, 1996.
- M. Setbon, *Pouvoirs contre sida*, Seuil, 1993.
- J.-P. Soulier, *Transfusion et sida. Le droit à la vérité*, Frison-Roche, 1992.

(1) E. Koch, *Sang rouge, sang noir, chronique d'un scandale médical*, Frison-Roche, 1992. Misma referencia para los demás datos relativos a Alemania.
(2) Jacques Ruffié y Jean-Charles Sournia, *La Transfusion sanguine*, Fayard, 1996.
(3) Informe Lucas, «Sur la chronologie des faits et des décisions pour ce que concerne les hémophiles», correspondiente al año 1985, publicado en septiembre de 1991, anexo 4.
(4) J.-P. Soulier, *Transfusion et sida, le droit à la vérité*, París, Frison-Roche, 1992, anexos 7, 2 y 8.
(5) B. Habibi *et al.*, «Transfusion sanguine et sida», *Revue française de transfusion et immunohématologie*, 5, 447-465, noviembre de 1983.
(6) Recomendación Nº R(83) del Comité de ministros a los Estados miembros, sobre la prevención de la posible transmisión del sida de los donantes contaminados a los receptores de sangre o de productos sanguíneos.
(7) J.-P. Soulier, *op. cit.*, anexo 9.
(8) A.-M. Casteret, *L'affaire du sang*, La Découverte, 1992, anexo.
(9) *Revue française de transfusion et immunohématologie, editorial*, 5, 437-445.
(10) Informe Lucas, 21.
(11) Marie-Angèle Hermitte, *Le Sang et le droit*, Seuil, 1996.
(12) J.-P. Soulier, *op. cit.*, 48.
(13) XXVII: 409-590.
(14) J. Ruffié y J.-C. Sournia, *op. cit.*
(15) Informe Lucas, anexo 7.
(16) Jacques Roux, *Sang contaminé. Priorités de l'État et décisions politiques*, Editions espaces, 34, 1995.
(17) Informe Lucas, anexo 11.
(18) Informe Lucas, p. 38.
(19) Jacques Ruffié, *op. cit.*
(20) A.M. Casteret, *op. cit.*, anexo.
(21) Informe Lucas, anexo 17.
(22) J. Roux, *op. cit.*
(23) Informe Lucas, anexo 18.
(24) J.-P. Soulier, *op. cit.*, p. 64.
(25) J.-P. Soulier, *op. cit.*, p. 97.
(26) Informe Lucas, anexo 28.
(27) J.-P. Soulier, *op. cit.*, anexo 26.
(28) M.-A. Hermitte, *op. cit.*, anexo 26.
(29) Anexo al informe Lucas.
(30) *Science*, 1-VIII-1986.

EL CASO DE LOS HEMOFÍLICOS ESPAÑOLES

Ignacio Bravo

Un colectivo diezmado por la contaminación sanguínea

IGNACIO BRAVO
es periodista científico.

Las cifras no pueden ser más elocuentes de la tragedia que ha diezmado al colectivo de hemofílicos españoles y que a punto ha estado de hacerlos desaparecer como grupo de enfermos con entidad propia.

La contaminación por el virus del sida de los hemoderivados del plasma sanguíneo ha afectado a más del 50 por ciento de la comunidad de hemofílicos de nuestro país, integrada por unas 2.500 personas que se ven obligadas a utilizar en su tratamiento hemoderivados sanguíneos. Del total de los hemofílicos afectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), 1.346, más de la mitad, unos 750, han fallecido y el goteo mortal prosigue hasta ahora de forma imparable, día a día, desde que en 1981 comenzara el calvario del sida para los hemofílicos, con la muerte de dos niños en Sevilla.

Estabilizado en el año 1985 el número de enfermos de hemofilia infectados por el VIH, éstos han encontrado refugio y ayuda especializada en la Real Fundación Victoria Eugenia («De beneficencia particular, asistencial y científica para la protección de la salud y el remedio de situaciones precarias de los enfermos afectados de hemofilia y otras coagulopatías congénitas infectadas por el VIH») nacida en 1989 a partir de la Asociación (hoy Federación) Española de Hemofilia, cuyo 25 aniversario se cumple precisamente en 1996.

El colectivo de hemofílicos, a través de la Asociación Española de Hemofilia, una vez superados los momentos de desconcierto de incertidumbre —pues se sabía muy poco de las vías de transmisión del sida—, centró sus esfuerzos en reivindicar con tenacidad a la Administración y a los laboratorios farmacéuticos el tratamiento más adecuado de los hemoderivados.

En 1985, el Ministerio de Sanidad y Consumo dicta la «Resolución de 6 de septiembre de 1985, de la Subsecretaría (véase recuadro «Normativa»).

El punto Primero de esta Resolución afirma: «A partir del día 1 de octubre de 1985, los laboratorios farmacéuticos, bajo la responsabilidad de la Dirección Técnica y con los reactivos legalmente autorizados al efecto, realizarán la prueba de detección de anticuerpos anti-LAV/HTLV-III *en todas y cada una* [la cursiva es nuestra] de las unidades de plasma procedentes de extracciones efectuadas en España que se utilicen para su fraccionamiento y posterior obtención de hemoderivados.

»Aquellas unidades de plasma que den resultados positivos frente a la citada prueba no podrán ser utilizadas para su fraccionamiento».

Y con respecto a las importaciones, el punto Segundo dice: «Cada unidad de plasma que se importe, a partir del 1 de octubre de 1985, deberá disponer de un certificado que acredite la realización de la prueba de detección de anticuerpos anti-LAV/HTLV-III, y que el resultado obtenido ha sido negativo».

El punto Séptimo de la Resolución insiste: «A partir del día 1 de octubre de 1985, las existencias de plasma o fracciones del mismo que posean los laboratorios farmacéuticos, bien procedentes de extracciones nacionales o que hayan sido importadas, así como las que se encuentren en tránsito, no podrán ser utilizadas si previamente no se realizan en ellas las pruebas de detección y se obtienen los resultados a que se ha hecho mención en los apartados anteriores».

Y el punto Octavo sentencia: «Por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios se vigilará el cumplimiento de lo establecido en la presente Resolución».

Y en otra Resolución del Ministerio de Sanidad y Consumo, también del 6 de septiembre de 1985, se insta a las empresas que elaboran los reactivos para la realización de la prueba de detección de anticuerpos frente al virus del sida, a cumplir una serie de requisitos imprescindibles para obtener la correspondiente autorización y comercializarlos.

La termoinactivación de los hemoderivados como medida de garantía de destrucción del virus del sida también fue solicitado por los hemofílicos. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios contestó el 29 de julio de 1986 a la demanda de información, sobre tratamiento de hemoderivados por calor y homologación de procedimientos, del Presidente de la Asociación Española de Hemofilia, José Alonso Gómez (recientemente fallecido).

Ilustración de la publicación número 1 «Hemofilia, VIH y sida» (traducción al castellano de la World Federation of Hemophilia, Montreal, 1990). Real Fundación Victoria Eugenia, Federación Española de Hemofilia, Federación Mundial de Hemofilia, y la OMS.

«De acuerdo con lo que tiene interesado de la Dirección General de Farmacia y productos Sanitarios, me complazco en informarle que a partir del 1º de noviembre de 1985, es obligatorio que el plasma que se utiliza en el fraccionamiento para producir hemoderivados esté testado con resultado negativo de contener anticuerpos anti-LAV/HTLV-III asociado al sida, según Resolución de la Subsecretaría del Ministerio de Sanidad y Consumo de 6 de septiembre anterior.

»Análogamente, a partir de la Resolución del 15 de noviembre de 1985 quedaron establecidas las normas de homologación de los procesos de termoinactivación de los hemoderivados, fundamentalmente de los factores de coagulación, que se han venido cumpliendo por todas las empresas afectadas, entre las que se encuentran: Landerlan, S.A.; Hyland Travenol, S.A.; Inmuno, S.A.; Instituto Behring, S.A.; Grifols, S.A.; y Hubber.

»En consecuencia, y a los efectos a que se refiere este escrito, confirma que las empresas farmacéuticas cumplen con las normas previstas y que los métodos de termoinactivación de virus a que se someten sus preparados a base de hemoderivados están homologados por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.»

Otro hito importante para los hemofílicos afectados por VIH y sus familias ha sido el acuerdo para obtener ayudas económicas alcanzado con el Ministerio de Sanidad y Consumo, «Real Decreto-Ley 9/1993, de 28 de mayo (véase recuadro «Normativa»). En éste se razona así el motivo de conceder las ayudas:

«La infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) se han convertido en uno de los principales problemas de los sistemas sanitarios y asistenciales, que vienen dedicando una creciente cantidad de recursos de todo tipo a la lucha contra la enfermedad y a mejorar la situación de los afectados.

»En este marco general, una situación especial es la de aquellas personas que resultaron contaminadas por VIH como consecuencia de transfusiones sanguíneas o de tratamiento con hemoderivados, antes de que se conocieran suficientemente las medidas a adoptar para evitar el contagio por esta vía, y que en ciertos casos, desconociendo el propio contagio, ha producido la contaminación del cónyuge y de los hijos.

»Se trata ante todo de personas para quienes la enfermedad ha sido el resultado, que el estado de la ciencia no permitió evitar, de actuaciones destinadas a combatir otro tipo de patologías.

»Precisamente por ello, en una buena parte de estos enfermos las consecuencias propias del VIH/sida ha alcanzado a proporciones muy elevadas del conjunto de enfermos hemofílicos que, por las características del tratamiento con productos hemoderivados al que deben someterse, presenta unas tasas de afectación cercanas al 50 % del colectivo.

NORMATIVA

- Por Resolución del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC), del 6 de septiembre de 1985, se insta a las empresas que elaboran los reactivos para la realización de la prueba de detección de anticuerpos frente al virus del sida, a cumplir una serie de requisitos imprescindibles para obtener la correspondiente autorización y comercializarlos.

- Real Decreto-Ley 9/1993, del MSC, de 28 de mayo , por el que se conceden ayudas a los afectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) como consecuencia de actuaciones realizadas en el sistema sanitario público.

● Real Decreto-Ley 9/1993, del MSC, de 28 de mayo, por el que se conceden ayudas a los afectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) como consecuencia de actuaciones realizadas en el sistema sanitario público.

»En último extremo, se ha puesto de manifiesto que, por las fechas en que se produjeron los contagios y debido al avance de la enfermedad, la situación sanitaria de los afectados se ha ido agravando progresivamente, agudizando, al tiempo, problemas de otra índole.

Las circunstancias señaladas, el número de afectados y las repercusiones sociales que la aparición y desarrollo de la enfermedad han tenido para estas personas, con responsabilidades familiares en muchos casos, hacen que el contagio del VIH/sida por medio de sangre o productos sanguíneos deba considerarse un problema de auténtico alcance social que, como tal, requiere de los poderes públicos una respuesta singular, basada en un principio de solidaridad con los afectados.

»Esta valoración ha prevalecido en la mayoría de los países europeos, donde se han establecido esquemas solidarios de ayuda a los afectados financiados mediante fondos públicos, y asume el espíritu y el contenido de los acuerdos alcanzados por las diversas organizaciones internacionales que se han pronunciado sobre estas cuestiones.

»El presente Real Decreto-Ley pretende responder a esa necesidad de apoyo y solidaridad con los afectados, sustituyendo las ayudas colectivas existentes con anterioridad por un sistema de aportaciones económicas individualizadas, destinadas a paliar las graves consecuencias no sanitarias del problema, que asignan no sólo a los afectados, sino también a sus familiares, según las diferentes situaciones personales.

»Las ayudas acordadas se justifican exclusiva y específicamente en la excepcionalidad y trascendencia social del problema creado, por lo que en ningún caso podrán servir de precedente para determinar la oportunidad o forma de atender a otros sucesos o daños futuros que pudieran ser también apreciados como extraordinarios.

»La elección del Real Decreto-Ley como instrumento para formalizar las medidas previstas se ha impuesto por el hecho de que la evolución de la enfermedad y sus secuelas ha hecho muy difíciles las condiciones personales, sociales y económicas de los afectados, exigiendo la máxima celeridad en las puesta en práctica de las ayudas.

»Habida cuenta de la inexistencia de recursos consignados presupuestariamente para hacer frente a los incrementos en el gasto, ocasionados por la adopción de estas ayudas, se aprueban dos créditos extraordinarios con el objeto de poder hacer frente a los pagos correspondientes al presente ejercicio presupuestario.

»En su virtud, en uso de la autorización concedida en el artículo 86 de la Constitución española, a propuesta de los Ministerios de Economía y Hacienda y de Sanidad y Consumo, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 28 de mayo de 1993.»

Siempre sucede, en todo, que alguien se queda fuera por no entregar a tiempo la documentación necesaria. Pues bien, una Disposición Adicional (al Real Decreto-Ley 9/1993 de 28 de mayo) publicada en el BOE del 31 de diciembre de 1994, estableció un nuevo plazo para presentar las solicitudes de ayuda económica. De este modo se pudieron entregar los 37 expedientes de hemofílicos afectados por el VIH que se habían presentado fuera de plazo. Asunto cerrado.

Pero los problemas ocasionados por el sida no terminan nunca. Otra consecuencia indeseable de la infección por VIH del hemofílico es que se le trate más como enfermo infeccioso que como paciente hematológico. Esto puede traer complicaciones añadidas, pues ante todo es un hemofílico. y esto debe primar en el tratamiento.

Una de las conclusiones de la XXV Asamblea Nacional de la Federación Española de Hemofilia, celebrada en La Coruña, el 19 de mayo de 1996, defendía: «El paciente hemofílico es un enfermo hematológico esencialmente, cuya asistencia debe depender de los Servicios de Hematología que coordinaran cualquier tipo de asistencia, como recomienda la Federación Mundial de Hemofilia y la OMS».

En definitiva, el VIH ha supuesto para los hemofílicos afectados, como para cualquier otra persona no hemofílica infectada, un golpe brutal físico y psicológico, pero en el caso de los hemofílicos, además, el VIH se superponía a su enfermedad de siempre, lo que pudo costarles el desmembramiento como colectivo diferenciado.

I.B. ■

Para más información

■ **FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE HEMOFILIA**
(Hospital La Paz- Edificio Donantes).
Paseo de la Castellana 261. 28046 Madrid.
Tels. (91) 729 33 71/314 65 08.
Fax (91) 729 28 08.

■ **REAL FUNDACIÓN VICTORIA EUGENIA**
Calle Sinesio Delgado 4. 28029 Madrid.
Tesl. (91) 729 33 71/314 78 09.
Fax (91)314 59 65.

VARIABILIDAD Y SIDA

La infección por VIH y el sida desde nuevas perspectivas

Rafael Nájera Morrondo

DR. RAFAEL NÁJERA MORRONDO
Jefe del Área de Investigación en Retrovirus, Centro Nacional de Biología Celular y Retrovirus, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid.

La reciente demostración de que el virus de la inmunodeficiencia humana se está multiplicando de forma activa en la persona infectada durante todo el periodo asintomático o de latencia clínica ha permitido entender de forma más correcta los mecanismos de producción de la enfermedad.

El entendimiento de los mecanismos de producción de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y su progresión hacia el sida ha cambiado considerablemente en los últimos años y aun meses, por el mejor conocimiento del virus (fig. 1) y de la dinámica de producción y destrucción *in vivo* del mismo, que ha sido recalculado, muy recientemente, por el grupo de David Ho, como veremos más adelante.

El tema es de capital importancia ya que la gran variabilidad del virus viene dada, por la variabilidad inherente a todos los virus RNA, multiplicada por la gran producción de virus que tiene lugar durante la infección.

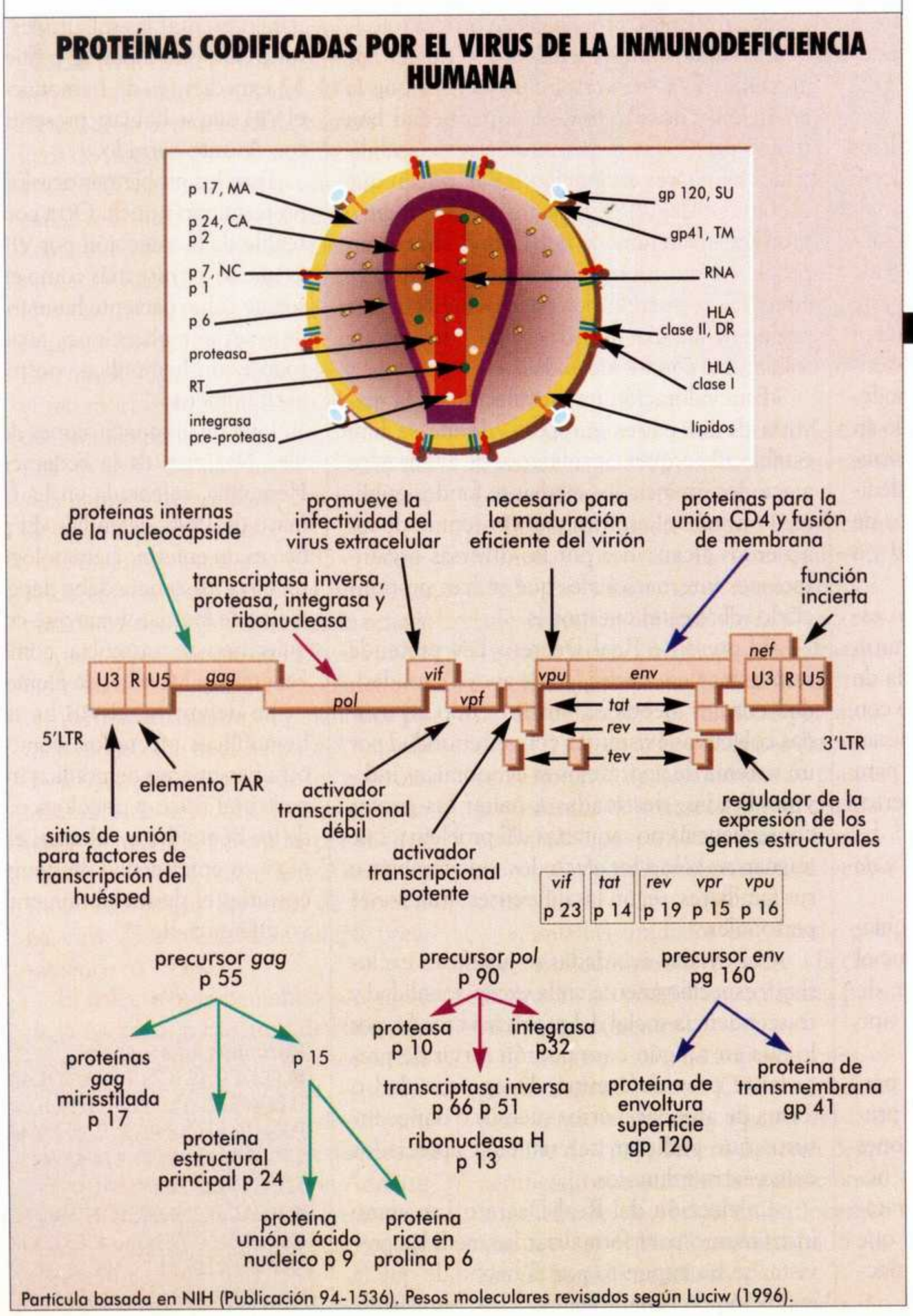
Los estudios sobre la dinámica viral vienen a plantear la importancia de la cantidad de virus en la iniciación de la infección y en su progresión hacia la enfermedad, existiendo hoy en día una buena correlación entre ambos parámetros. (fig. 2).

No obstante hay que tener en cuenta que no sólo la cantidad, sino la calidad van a ser fundamentales en cuanto a la evolución de estos pacientes. En este sentido habrá que tener en cuenta si el virus es sincitial* o no sincitial, el virus completo, infeccioso que exista y sus características de resistencias frente a los diversos antirretrovirales.

En la persona infectada se producen miles de millones de partículas de virus y de células infectadas que se destruyen y renuevan cada pocos días

Dinámica viral. Cantidad de virus. Perelson y otros[1] calculan que del total de virus producido, más del 99 % procede de linfocitos T4 infectados de forma productiva y menos del 1 % procede de los linfocitos CD4+ infectados de forma latente, por reactivación y menos del 1 % también, de las poblaciones celulares de vida prolongada.

La producción total de VIH-1 por día sería de $10{,}3 \times 10^9$ lo que es sustancialmente mayor que las estimaciones previamente realizadas. La duración mínima del ciclo vital del VIH *in vivo* es de



Partícula basada en NIH (Publicación 94-1536). Pesos moleculares revisados según Luciw (1996).

Figura 1. En la parte superior, en recuadro, se aprecia la partícula viral o virión *en corte anteroposterior, pudiendo observarse la envoltura* (env) *con las glicoproteínas de superficie y los antígenos celulares* (HLA), *las proteínas internas* (gag), *las enzimas* (pol), *así como el ácido nucleico, que se esquematiza en la parte inferior con los distintos genes con indicación de sus funciones y las proteínas que codifican.*

(1) A.S. Perelson, A.U. Neuman, M. Markowitz, *et al.*, «HIV-1 Dynamics *in vivo*: Virion clearance Rate, Infected Cel life-Span, and Viral Generation Time», *Science*, *271*, 1.582-1.586, 1996.

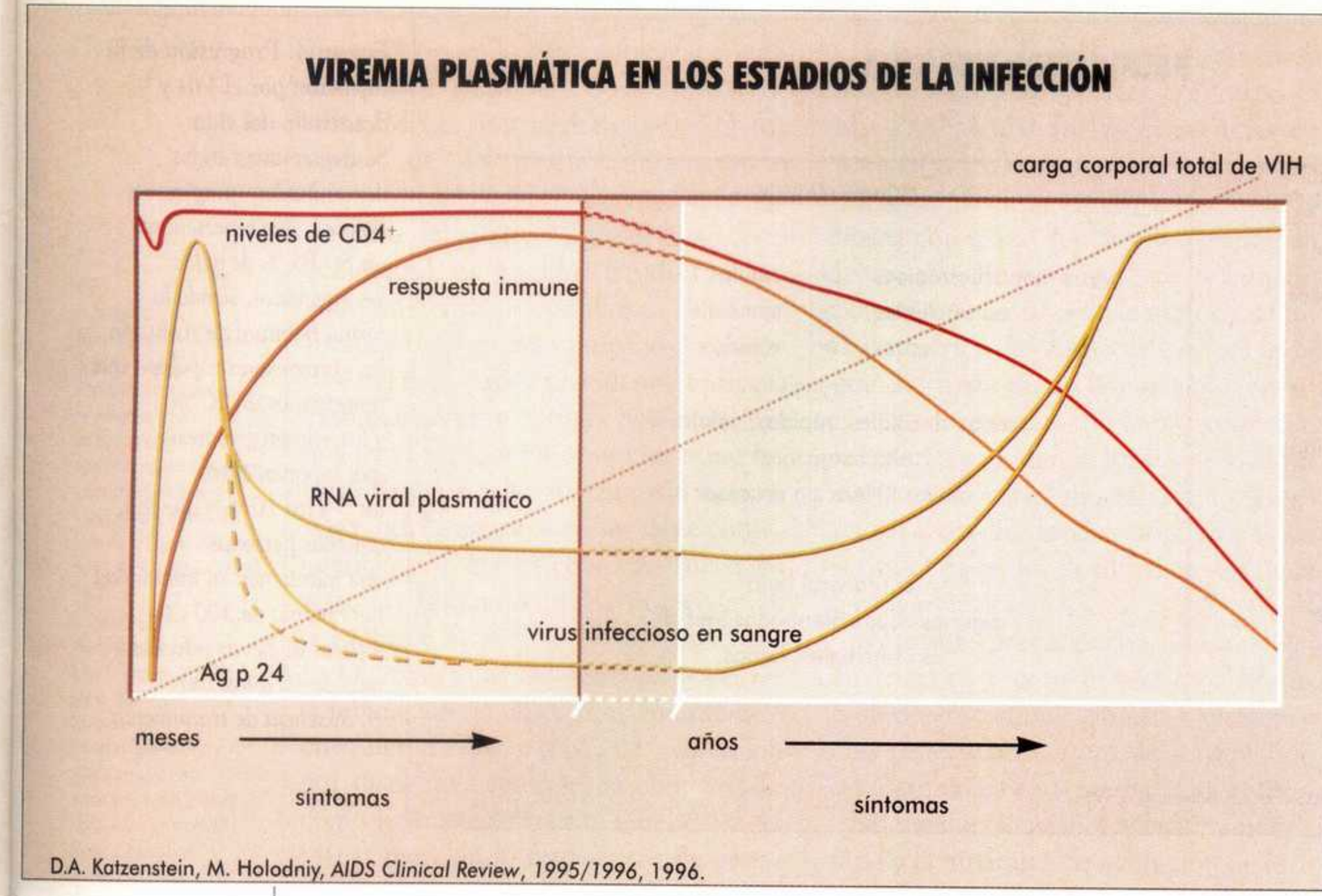


Figura 2. Esquema de la historia natural de la infección hasta el desarrollo de la enfermedad, con expresión de la producción de virus infeccioso, RNA en plasma, antígeno p24 y niveles de CD4+ y respuesta inmune, a lo largo de la evolución a través de los años, pasando de los primeros síntomas de la infección primaria al periodo asintomático y al desarrollo de la enfermedad al final, con indicación del aumento de la carga corporal total del virus.

1,2 días de promedio y el tiempo de generación, definido como el lapso de salida de un virión hasta que infecta otra célula y produce la salida de una nueva generación de partículas virales es de 2,6 días (fig. 3).

Hay que tener en cuenta que del total de virus producido, más del 99 % procede de linfocitos CD4+ infectados de forma productiva a partir de linfocitos activados sin infectar. Por otra parte, menos del 1 % procede de los linfocitos infectados de forma latente y también menos del 1 % de las poblaciones celulares de larga vida, tales como los macrófagos tisulares.

El tiempo de vida medio del virus extracelular sería de unas seis horas, pasando de aquí a los compartimentos citados.

La enfermedad progresa dependiendo de la cantidad y calidad del virus: infeccioso, latente, defectivo

Dinámica viral. Calidad de virus. Además de la cantidad es importante tener en cuenta la calidad; es decir, si el virus es sincitial o no sincitial, de crecimiento rápido o lento, que alcanza concentraciones más o menos altas y también el perfil de resistencias a los antirretrovirales.

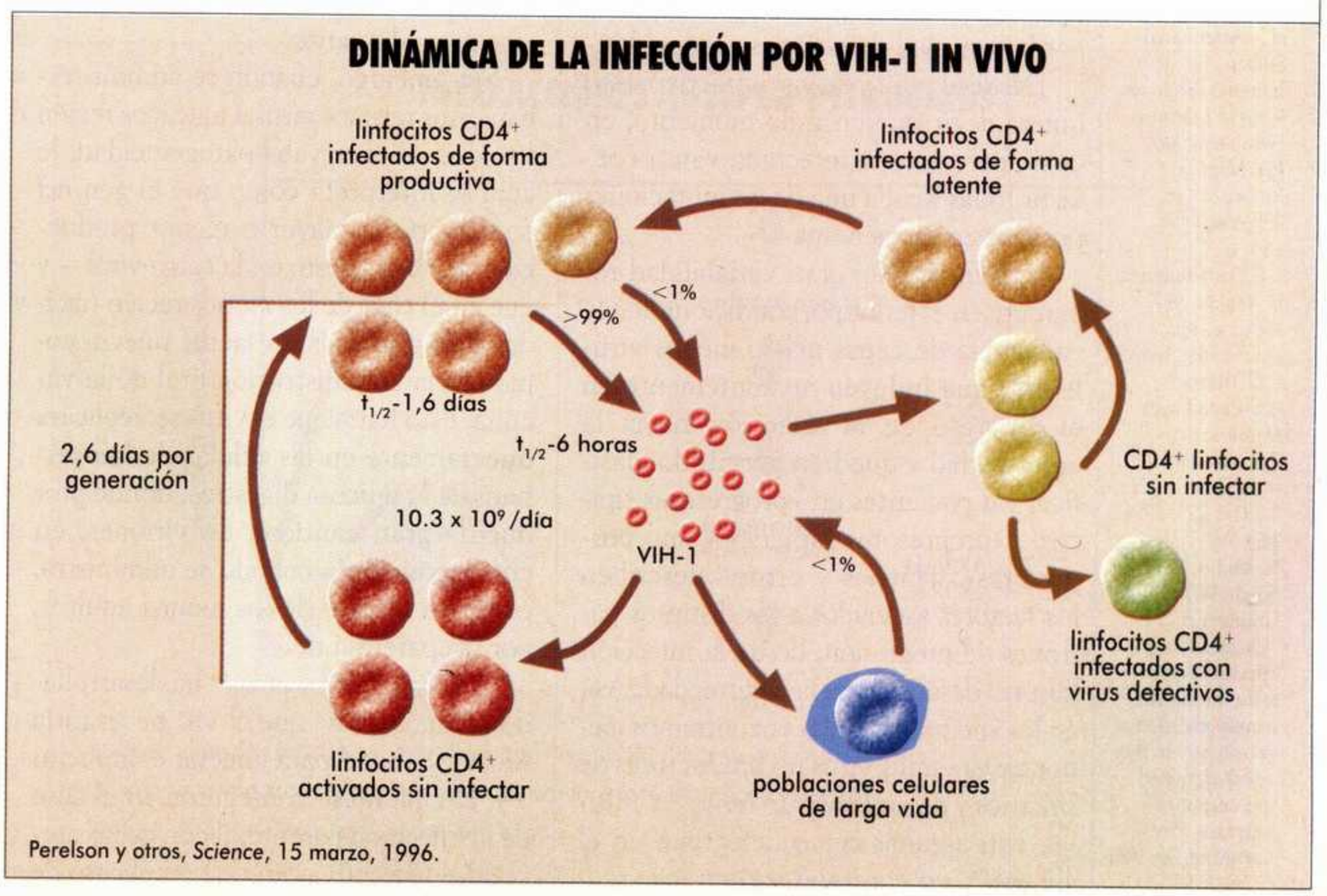
Por otra parte, la carga viral está compuesta por virus libre, así como por genomas activos desde el punto de vista de la replicación, latentes o defectivos, todos los cuales desempeñarán un papel en la patogenia de la enfermedad.

Taylor y otros[2] han calculado que la cantidad total de DNA viral en las células mononucleares de sangre periférica, determinado por PCR cuantitativa, varía de 450-800 moléculas por 10^6 células, fundamentalmente virus defectivo y con una vida media de 50 a 100 días. Los títulos de infectividad varían de 17-29 unidades infecciosas por 10^6 células, el cual se replica de forma activa y se elimina con una vida media menor de 5 días. El virus latente supondría el contenido en una célula por cada 3,3 millones y una vida media de al menos 42 días.

Estas cifras indican una gran desproporción entre virus en fase activa de replicación y virus latente, pero no obstante este último contribuye de forma importante a la dinámica viral, ya que de la cifra total de $10{,}3 \times 10^9$, aproxi-

(2) R. Taylor, J. Germany-Decker, X. Wei, *et al.*, «Quantitative analisis of replication-active, laten, and defective forms of HIV-1 provirus in peripheral blood implications for viral pathogenesis and therapy», *Dixième colloque des «Cent Gardes»*, Marnes-La-Coquette, París, 23-25 de octubre, 22, 1995.

Figura 3. Dinámica de la infección por VIH-1, in vivo. Se observa la gran producción de virus extracelular, del orden de 10.000 millones de partículas por día, a partir de los linfocitos infectados de forma productiva, los cuales aportan más de un 99 % del virus libre que a su vez va a infectar nuevos linfocitos CD4+ activados, completando el ciclo completo en 2,6 días. Los linfocitos CD4+ infectados de forma latente y que reactivan su provirus, o las poblaciones celulares de larga vida, aportan menos del 1 % a la carga viral total. Por otra parte existen linfocitos y otras células, infectadas con virus defectivos que no van a dar lugar a virus infeccioso.



PROGRESIÓN VIH/SIDA

CUADRO CLÍNICO	COMENTARIOS
progresores típicos 80-85 %	virus monocitotrópicos > células T no sincitiales > sincitiales lentos > rápidos
progresores rápidos 10 %	cepas sincitiales, rápidas, células T alta carga viral mayor RNAm sin procesar
no progresores 5-10 %	carga viral baja algunos cepas atenuadas (*nef*-d) no sincitiales, lentos

B.F. Haynes, G. Pantaleo, A.S. Fauci, *Science*, 1996.

Figura 4. Progresión de la infección por el VIH y desarrollo del sida. *Se esquematiza en los denominados «progresores típicos», que representan un 80-85 % de todos los infectados, siendo la forma habitual de evolución, los «progresores rápidos», que representan un 10 % y los «no progresores» que suponen entre un 5 y un 10 % y que son aquellas personas que mantienen su inmunidad por encima de 500 CD4+, a pesar de llevar infectados más de 10 años, aun en ausencia de tratamiento.*

madamente 10^8 provendría del que se reactiva. De ahí que cuando se reduce la viremia con los inhibidores de la proteasa de forma importante, hasta niveles indetectables, ésta sea reemplazada con rapidez por una nueva subpoblación de virus.

Con tanto virus presente, existen de forma natural todas las mutantes posibles en ese genoma

Dinámica viral. Significado biológico. El significado biológico de esta gran concentración de virus que se renueva con tal rapidez, es que la variabilidad genética sea extraordinariamente alta, al multiplicarse la tasa normal de los virus RNA por la cantidad de viriones producidos.

Desde el punto de vista práctico, esto quiere decir que en todo momento, en cualquier persona infectada van a coexistir todas y cada una de las mutaciones posibles en ese genoma.

Virulencia. Esta gran variabilidad repercute en el fenotipo, condicionando la existencia de cepas más o menos virulentas, que influyen aparentemente en el progreso de la infección hacia la enfermedad y que han permitido clasificar los pacientes en «progresores típicos», «progresores rápidos» y «no progresores». Haynes y otros[3] describen los factores asociados a los distintos patrones de progresión, desde la infección hasta el desarrollo de la enfermedad. Así, en los «no progresores» encontramos menor carga viral y virus no productores de sincitios y de crecimiento lento en cultivo, con algunas cepas defectivas en el gen *nef**, en contraposición a los «progresores rápidos» en que encontramos alta carga viral, mayor cantidad de RNAm sin procesar, cepas productoras de sincitios y de crecimiento rápido. En la mayoría de los casos o «progresores típicos», encontramos que, a lo largo del periodo de incubación de 8 a 10 años, los virus van cambiando su tropismo, de monocitos a linfocitos T, sus características de cepas no sincitiales a sincitiales y de virus de crecimiento lento a rápido (fig. 4).

En el caso del gen *nef*, se ha visto que su delección eliminaba la capacidad de producir enfermedad en macacos adultos, por lo que se interpretó como un gen que condicionaba la virulencia, y que su eliminación podría producir cepas atenuadas, habiéndose desarrollado vacunas frente al virus de la inmunodeficiencia del simio mediante este procedimiento.

Sin embargo, cuando se administraban estos mismos virus a macacos recién nacidos, se observaba patogenicidad, lo cual se interpreta como que el gen *nef* controlaría la mayor o menor producción de virus —esto es, la carga viral— y que en el caso de los monos recién nacidos había además un factor nuevo, como era la administración oral de la vacuna. Esto haría que el virus se replicara directamente en las células de Langerhans de la mucosa digestiva, donde produciría gran cantidad de viriones, en contraposición a cuando se administra, como en el caso de los monos adultos, por vía parenteral.

Así, Ruprecht y otros[4] ha desarrollado la hipótesis de que el VIH necesitaría un cierto dintel para infectar el linfocito T4, lo cual no se conseguiría en el caso de la infección parenteral con cepas atenuadas (defectivas en *nef*) en el caso de los macacos adultos, por lo cual no desarrollaría la enfermedad, protegiéndose mediante esta inmunización frente a la inoculación con cepas virulentas.

En el caso de los macacos recién nacidos, el virus se replicaría primero en la célula de Langerhans, adquiriendo títulos altos, capaces de infectar secundariamente el linfocito T4 y dando por tanto lugar al desarrollo de la enfermedad.

Esta hipótesis plantea un esquema patogénico distinto y la posibilidad, al menos teórica, de separar cepas que por ciertos defectos genéticos pudieran no tener linfotropismo y por lo cual fueran auténticamente atenuadas (fig. 5).

Entre las mutantes las hay que condicionan el ataque a distintas células, la virulencia, la epidemiología, y las resistencias, primarias o naturales, a los medicamentos antirretrovirales

Tropismo. El fenómeno de la variabilidad repercute también en el tropismo, con apetencia preferencial del virus por determinadas células que va a influir sobre las vías de transmisión, como han demostrado recientemente Soto-Ramirez y otros.[5] Así, en aquellos países con predominio de transmisión heterosexual, como algunos del África Central y en Tailandia, la circulación de cepas de subtipo A, C, D y E se ha comprobado que poseen un tropismo preferencial por las células de Langerhans, en contraposición a las cepas B, linfocitotrópicas.

Epidemiología. Podemos apreciar su

(3) B.F. Haynes, G. Pantaleo, A.S. Fauci, *et al.* «Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection», *Science*, *271*, 324-328, 1996.

(4) R.M. Ruprecht Baba, V. Liska *et al.*, «Attenuated» Simian Immunodeficiency Virus in Macaque Neonates». *AIDS Res. Hum. Retrov.*, *12*, 459-460, 1996.

(5) L.E. Soto-Ramirez, B. Renjifo, M.F. McLane *et al.*, «HIV.1 Langerhans' Cell Tropism Associated with Heterosexual Transmission of HIV», *Science*, *271*, 1.291-1.293, 1996.

(6) H. Mohri, M.K. Singh, W.T.W Ching, *et al.* «Quantitation of zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1 in the blood of treated and untreated patients», *Proc. Nat. Acad. Sci.*, *90*, 25-29, 1993.

repercusión en la epidemiología, condicionando la existencia de dos grupos de virus, M (de mayor, principal) y O (de *outlier*, alejado) y ocho subtipos en el grupo M (del A al H). La reciente introducción del subtipo E en el hemisferio occidental, en Estados Unidos y Uruguay, así como de los subtipos A y D en Estados Unidos, del subtipo A en Canadá y del B en África Occidental indica la extremadamente variada epidemiología que se va a producir en un próximo futuro. Veremos si la introducción de nuevos subtipos en estos países tiene consecuencias tan graves como las que se ha visto en Tailandia con la introducción del subtipo E.

La existencia del fenómeno de recombinación genética previamente descrito en retrovirus a través de coinfección por distintas cepas, se ha demostrado como bastante frecuente en el caso del VIH-1, mezclando fragmentos de genomas de diversos subtipos, pudiendo alterar así, de forma importante sus propiedades biológicas.

Resistencias. Resistencias naturales. Otra influencia de gran trascendencia es sobre la resistencia de los virus a los antirretrovirales, ya que existirán cepas resistentes naturales a estos fármacos, aun antes de que el paciente haya recibido este tipo de medicamento.

Mohri y otros[6] demostraron la existencia de estas resistencias primarias al AZT* en PBMC (*Células mononucleares de sangre periférica*), pero no en plasma, sugiriendo que los virus resistentes estuvieran fundamentalmente latentes en estas células o que fueran difíciles de detectar por la baja viremia detectada en sus pacientes. Por otra parte, al ser resistencias frente a AZT, en pacientes que no habían recibido la droga, sí procedían de un medio donde la droga se había usado de forma profusa, por lo que la resistencia podría haber sido transmitida, como fue descrita también por Erice, Conlon, Wahlberg y Veenstra.

Nájera y otros[7,8] describen resistencias naturales asociadas a ddC, d4T, piridinonas y nevirapine en virus aislados de pacientes y en amplificación directa desde sus PBMC, así como *in vitro* tras pases seriados, con respecto al AZT, calculando las frecuencias de mutación y la comparación de la misma en las zonas de la transcriptasa inversa ligada con la resistencia y no ligada con la misma. Interpretan este fenómeno como consecuencia de la gran variabilidad genética del virus y la existencia de grandes números en la población de virus que se generan con la progresión de la enfermedad, dando lugar a cuasiespecies, ya que varias muestras fueron clonadas y analizados los porcentajes de resistencias en los distintos clones de la misma muestra.

Esta interpretación ha sido avalada en trabajos y comentarios por Wain-Hobson,[9] Coffin,[10] Short,[11] Weiss[12] y más recientemente por de Jong,[13] que estudian un caso con resistencia natural a nevirapine como subpoblación minoritaria y la dinámica de evolución de esta subpoblación en el paciente, al ser tratado con esta droga, reemplazando a la población salvaje mayoritaria.

Más recientemente, siguiendo una sistemática similar, Lech y otros[14] describen resistencias naturales a inhibidores de proteasa, que no habían sido previamente tratados con la droga, extendiendo el fenómeno a otras zonas del gen *pol* genes, como por otra parte nuestra hipótesis sugería.

Todo ello llevará a un análisis individualizado de los pacientes en el momento que la tecnología lo permita, desde el punto de vista práctico a nivel hospitalario, de la misma forma que la medida de la carga viral se ha popularizado con el uso de metodologías sistematizadas en equipos comerciales, y que ayudan al seguimiento del paciente, según ha presentado Mellors,[15] recientemente, en Washington, aun cuando claramente anota que su trabajo no prueba «que la reducción de la carga viral conduzca al beneficio clínico, pero sí apunta en esa dirección». Las mutaciones asociadas con resistencias frente a los análogos de nucleósidos, se pueden esquematizar en posiciones y mutaciones M41L, D67N, K70R, T215Y, T215F, K219Q, K219E y L210W para AZT; L74V, V75T, M184V para ddI; K65R, T69D, L74V, V75T, M184V Y215C para ddC; I50T y V75T para D4T; M184V, M184I para 3TC o FTC. Por otra parte se han descrito las multirresistencias, re-

VOCABULARIO

Sincitio: masa citoplasmática poseedora de muchos núcleos y rodeada de una membrana continua.

AZT: siglas con que se designa la acidotimidina.

PCR: siglas con que se designa a la *polymerasa chain reaction*, reacción en cadena de la polimerasa.

Foscarnet: fosfonoformiato trisódico. Inhibe la transcriptasa inversa del virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH).

gen *nef*: gen que forma parte del genoma de los virus SIV y HIV, que contiene la información de una proteína que afecta al nivel de la producción de los virus.

Codón: secuencia de tres unidades nucleotídicas en la estructura del RNAm, que es reconocida por el triplete complementario —anticodón— del tRNA, el cual activa y transfiere un determinado aminoácido en el proceso de biosíntesis de una cadena polipeptídica.

(7) I. Nâjera, D.D. Richman, I. Olivares, *et al.*, «Natural Occurence of drug resistance mutations in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 isolates», *AIDS Res. Hum. Retrov.*, *10*, 1.479-1.487, 1994.

(8) I. Nájera, A. Holguin, M.E. Quiñones, *et al.*, «Pol gene quasispecies of human immunodeficiency virus: mutations associated with drug resistance in virus from a patients undergoing no drug therapy», *J. Virol.*, 69, 23-31, 1995.

(9) Wain-Hobson, S. Virological mayhem, *Nature*, 373, 102, 1995.

(10) J.M. Coffin, «HIV polulation dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy», *Science*, 267, 483-489, 1995.

(11) N. Short, «A fight to the death», *Nature Med.*, *1*, 122-124, 1995.

(12) R.A. Weiss, «Prteventing progression to AIDS», *Int. Antiviral News*, 3, 51-52, 1995.

(13) M.D. Jong, R. Schuurman, J. Lange, *et al.*, «Replication of a pre-existing resistant HIV-1 subpopulation *in vivo* after introduction of a strong selective drug pressure», *Antiviral Therapy*, *1*, 33-41, 1996.

(14) W.J. Lech, G. Wang, Y.L. Yang *et al.*, «*In vivo* sequence diversity of the protease of human immunodeficiency virus type 1: presence of protease inhibitor-resistant variants in untreated subjects», *J. Virol.*, *70*, 2.038-2.043, 1996.

(15) J.W. Mellors, «Prognostic values of viral load determinations», *3rd. Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections*, 2, Simposium 22, Comunicación 174, Washington, enero 28 - febrero, 1996.

INTERACCIONES HUÉSPED-RETROVIRUS

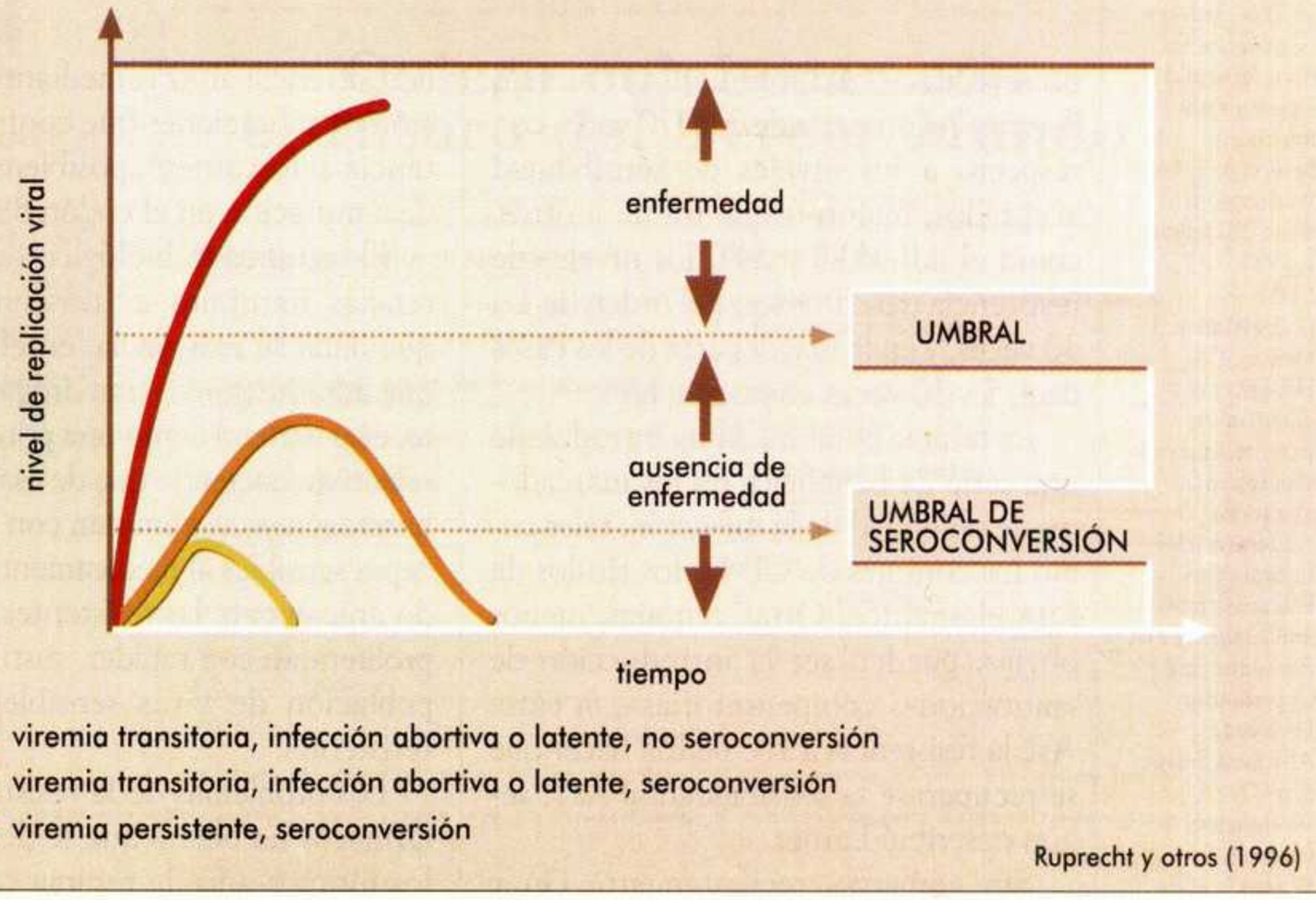


***Figura 5. Hipótesis de la necesidad de un cierto umbral** en la producción de la infección por VIH, la seroconversión y la enfermedad.*

cientemente publicadas por Iversen,[16] asociadas a mutaciones en posiciones A62V, V75I, F77L, F116Y y Q151M.

Es interesante también constatar las reversiones asociadas al uso de diferentes antirretrovirales, descritas con respecto al cambio AZT, ddI por St. Clair,[17] demostradas en posiciones 41 y 70 tras 5 a 12 meses de terapia con ddI, aun cuando la existente en posición 215 no desapareció, haciéndose patente la existente en posición 74.

No obstante, conviene hacer la distinción entre diferentes antirretrovirales análogos de nucleósidos. Aquellos frente a los cuales se desarrollan altas resistencias con frecuencia, como el AZT y el 3TC y aquellos otros en que la alta resistencia no se conoce. Así frente al AZT se han descrito resistencias de 3 a 370 veces con respecto a los niveles de sensibilidad aceptados, mientras que frente a otros, como el ddI, ddC y d4T, los niveles de resistencia descritos son del orden de 1 a 30 veces, y en la mayor parte de los casos de 4, 5 y 10 veces como mucho.

La terapia combinada ha introducido una serie de beneficios en los marcadores de severidad de la infección, tales como los contajes de CD4 y los títulos de RNA plasmático. Otras ventajas, menos obvias, pueden ser la introducción de «mutaciones compensatorias», *in vitro*. Así, la resistencia a 3TC podría hacer que se recuperase la sensibilidad al AZT, según describió Larder.

Sin embargo, recientemente Gu y otros y Goulden y otros[18] han descrito, en el primer caso por recombinación y en el segundo por experimentos de selección *in vitro*, la existencia de mutantes con doble resistencia alta a las dos drogas, AZT y 3TC a partir de un aislado clínico, sin mostrar ningún grado de reversión en cuanto a la sensibilidad al AZT. Estos resultados hacen pensar que el tratamiento combinado con ambas drogas seleccionará mutantes con doble alta resistencia en los pacientes. Nijhuis[19] ha descrito la subida de la carga viral en pacientes tratados con 3TC y AZT, precisamente por la selección de mutantes doblemente resistentes.

Muy recientemente también, Tachedjian y otros[20] describen la supresión de la resistencia al AZT, mediante la inducción de mutaciones que confieren resistencia al foscarnet*, posiblemente debida a mutación en el codón 88.

El significado biológico de las resistencias naturales es trascendental ya que dada su existencia, en el momento que administremos una droga al paciente, ésta actuará como una potente fuerza selectiva, haciendo que de esa población heterogénea, se eliminen con rapidez las cepas sensibles al medicamento, quedando únicamente las resistentes, las cuales proliferarán con rapidez, sustituyendo la población de virus sensibles por una resistente.

Los problemas de la resistencia a los fármacos ha hecho que se desarrolle en los últimos años la terapia combinada, primero con dos medicamentos, biterapia (AZT+ddI, AZT+ddC, ddI+D4T, AZT+3TC, etc.) y hoy, añadiendo los inhibidores de la proteasa (50 a 100 veces más potentes que los de la transcriptasa inversa), de los cuales los tres más avanzados en su desarrollo han sido muy recientemente aprobados por el FDA (*Food and Drug Administration*) (saquinavir, ritonavir e indinavir). La combinación de medicamentos que actúan en distintas fases de la replicación del virus, sobre la transcriptasa inversa (TI) o «enzima de entrada» de la información genética del virus al material genético celular y la proteasa (PR) o «enzima de salida», al facilitar la rotura de los precursores proteicos, ha potenciado extraordinariamente el efecto antiviral de la terapia combinada.

Así, por ejemplo, en uno de los últimos ensayos de combinación con inhibidores de proteasa descritos en la reciente III Conferencia Internacional sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas, de Washington, en enero de este año, por Massari[21] el indinavir en combinación con AZT y ddI fue capaz de dis-

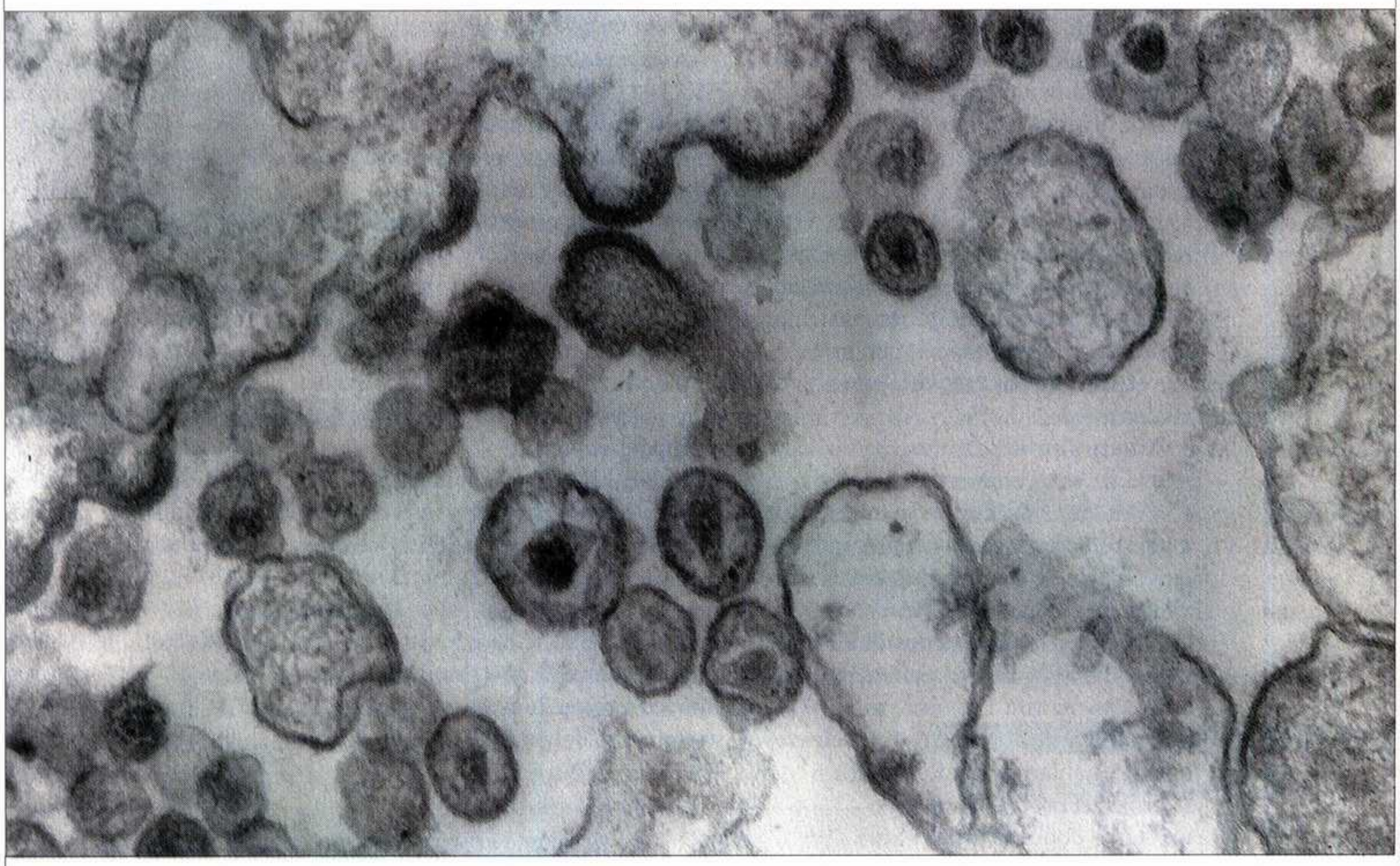


Figura 6. Células MT-2 infectadas con el VIH-1. *Se observan partículas maduras y brotes a nivel de la membrana celular. Se aprecian también partículas de HTLV-I, mayores, que infectan crónicamente estas células. Cortesía Dra. I. Herrera. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. Madrid.*

(16) A.K. Iversen, R.W. Shcafer, K. Wehrly *et al.*, «Multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 strains resulting from combination anteretroviral therapy», *J. Virol.*, *70*, 1.086-1.090, 1996.

(17) M.H. St. Clair, J.L. Martin, G. Tudor-Williams, *et al.*, «Resistance to ddI and sensitivy to AZT induced by a mutation in HIV-1 reverse transcriptase», *Science*, *253*, 1.557-1.559, 1991.

(18) M.G. Goulden, N. Cammack, P.L. Hopewell, *et al.*, «Selection *in vitro* of an HIV-1 variant resistant to both lamivudine (3TC) and zidovudine», *AIDS*, *10*, 101-115, 1996.

(19) M. Nijhuis, D. De Jong, R. Van Leeuwen, *et al.*, «The rise in HIV-1 RNA load during 3TC/AZT combination therapy is associated with the selection of viruses resistant to both 3TC an AZT», 3rd. Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Session 6, 7: 54, Washington, enero 28- febrero 1, 1996

(20) G. Tachedjian, J. Mellors, D.J. Hooker, *et al.*, «Zidovudine (AZT) resistance is suppressed by mutations conferring HIV-1 resistance to Foscarnet (PFA)». *3rd. Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections*, Abstracts Session 6, nº 2, Washington, enero 28-febrero 1, 1996.

minuir la carga viral en 3,1 logaritmos. A las 24 semanas, el 60 % de los pacientes, en esta terapia triple, tenían valores de RNA inferiores a 200 copias/ml, cuando los criterios de entrada al estudio fueron que debían tener más de 20.000 copias/ml.

Teoría del umbral de diversidad antigénica. Emitida por Nowak[22] para explicar el derrumbamiento del sistema inmune durante la infección por VIH-1, puede resumirse según Miedema y Klein,[23] como que la respuesta inmune celular está dirigida tanto frente a los epítopos constantes como variables. Asumiendo que la respuesta frente a los epítopos constantes no es capaz de erradicar al VIH-1, la respuesta frente a los variables se requiere para mantener un equilibrio entre células $CD4^+$ y carga viral. Esta respuesta a los epítopos variables produce una mayor diversidad de la población viral que diluiría la respuesta inmune, lo que la hace menos efectiva. Wolinsky y otros[24] han publicado, recientemente, datos que refutan esta teoría, puesto que no han encontrado un umbral en la diversidad genética coincidente con el declinar de los linfocitos $CD4^+$ en cuatro pacientes que progresaban hacia sida. De hecho, los dos pacientes que progresaron con mayor rapidez poseían niveles altos de RNA plasmático con muy poca diversidad viral, mientras que dos progresores lentos presentaban niveles altos de variación viral.

La moderna interpretación de la patogenia de la enfermedad consiste en que el virus se está replicando activamente durante todo el periodo de incubación, lo que unido a la alta tasa de replicación, hace que la resultante sean miles de millones de partículas virales y de linfocitos infectados que se producen cada pocos días y se destruyen por el sistema inmune, hasta que llega un momento en que se agota este último, con lo que predomina el virus y comienzan los síntomas de la enfermedad al descender la cifra de linfocitos T, $CD4^+$ por debajo de cierto nivel.

Consecuencia de esta gran cantidad de virus y de la variabilidad de los sistemas RNA es que en cada individuo infectado van a existir todas las mutantes posibles que puede contener ese genoma. De ahí que habrá virus más y menos virulentos, con tropismo preferencial por unas células u otras, de características de crecimiento diferentes, capaces de producir sincitios o no, resistentes a los antirretrovirales y mutantes de escape a la neutralización.

Ello hace que ante fuerzas selectivas concretas, se seleccione la subpoblación que no se vea afectada por las mismas. Así, en el caso de las resistencias naturales a los antirretrovirales, se seleccionarán con rapidez las cepas resistentes a los mismos y de ahí el que éstos dejen de hacer efecto al cabo de un periodo generalmente corto.

Con respecto al tropismo las consecuencias podrían ser aún más importantes, como se ha podido constatar en la infección preferente de ciertas células por algunos subtipos, dando pie a la interpretación de que éste podría ser el motivo de la difusión de la epidemia fundamentalmente por vía sanguínea o heterosexual en determinados países.

Todo ello está condicionando asimismo a las dificultades para la obtención de una vacuna eficaz, ya que las mutantes de escape son igualmente numerosas. Esto nos lleva a considerar que la vacuna actual consiste en las medidas preventivas, a través de la educación para la salud, para evitar el contagio y por tanto la difusión de la enfermedad.

R.N. ■

(21) F. Massari, M. Conant, J. Mellors, *et al.*, «A Phase II open-label, randomized study of the triple combination of indinavir, zidovudine (AZT) and didanosine (ddI) versus indinavir alone and zidovudine/didanosine in antirretroviral naive patients», *3rd. Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections*, Abstracts Session 32, nº 200, Washington, enero 28-febrero 1, 1996.

(22) M.A. Nowak, R.M. Anderson, A.R. McLean, *et al.*, «Antigenic diversity thresholds and the development of AIDS», *Science*, 254, 963-969, 1991.

(23) F. Miedema, M.R. Klein, «AIDS Pathogenesis: a finite immune response to blame?», *Science*, 272, 505-506, 1996.

(24) S.M. Wolinsky, B.T.M. Korber, A.U. Neumann, *et al.*, «Adaptive evolution of human immunodeficiency virus-type 1 during natural course of infection», *Science*, 272, 537-542, 1996.

Para más información

■ R. Gallo, «A la caza del Virus. Sida, Cáncer y Retrovirus Humanos», Sociedad Española Interdisciplinaria del S.I.D.A., Madrid, 1995.

■ R. Nájera, SIDA. *De la Biomedicina a la Sociedad*, Eudema, Madrid, 1990.

■ C. Hannaway, V. A. Harden, J. Parascandola, *AIDS and the Public Debate*, IOS Press, Amsterdam, 1995.

■ W.A. Rushing, *The AIDS Epidemic. Social Dimensions of an Infectious Disease*, Westview Press, Oxford, 1995.

■ R. Nájera, J. González Lahoz, «Avances en Sida 1995», Sociedad Española Interdisciplinaria del S.I.D.A., Madrid,1996.

Porque juntos trabajamos por su futuro y el de miles de personas como ella.
Afortunadamente para muchas familias del Tercer Mundo, más de 90.000 colaboradores de INTERMÓN están haciendo posible 263 programas de desarrollo y emergencia en el Tercer Mundo.
Con tu ayuda, seguiremos trabajando por su futuro.
Lo tenemos muy claro.

intermón
FUNDACIÓN PARA EL TERCER MUNDO

Nadjeth podrá llevar a sus hijos a la escuela

Quiero colaborar con el futuro del Tercer Mundo

Recorta y envía este cupón a : INTERMÓN, Roger de Llúria, 15 - 08010 Barcelona
Recuerda que podrás desgravar el 20% de esta aportación en tu declaración de la renta

8667 - 11

Por favor, indícanos tu aportación:
(Marca con una X o escribe la cantidad con la que deseas cooperar)
☐ _____ ptas. ☐ 10.000 ptas. ☐ 5.000 ptas. ☐ 20.000 ptas.

☐ **Periodicidad, como socio colaborador:**
(Marca con una X y rellena la domiciliación bancaria)
☐ Mensual ☐ Trimestral ☐ Anual

☐ **Aportación única**

Nombre y apellidos:
Dirección:
C.P.: Población:
Teléfono:

FORMA DE PAGO
☐ **Adjunto cheque a nombre de INTERMÓN**
☐ **Con cargo a mi Tarjeta**
☐ VISA ☐ Otra (Indicar tarjeta) _____
Nº Tarjeta ☐☐☐☐ ☐☐☐☐ ☐☐☐☐ ☐☐☐☐
Fecha de caducidad ☐☐☐☐

☐ **Domiciliación bancaria**
Titular cuenta:
Banco/Caja:
Dirección Oficina:
C.P.: Población:
Código Cuenta Cliente (CCC) ☐ Cuenta ☐ Libreta
Entidad ☐☐☐☐ Oficina ☐☐☐☐ Control ☐☐ Nº Cuenta ☐☐☐☐☐☐
Firma

BARCELONA · Tel. (93) 482 07 00 • MADRID · Tel. (91) 548 04 58 • VALENCIA · Tel. (96) 352 41 93 • ALICANTE · Tel. (96) 521 68 23 • LA CORUÑA · Tel. (981) 13 54 44 • MURCIA · Tel. (968) 21 74 43 • PALMA DE MALLORCA · Tel. (971) 72 19 18 • VITORIA-GASTEIZ · Tel. (945) 27 87 26 • ZARAGOZA · Tel. (976) 23 67 45

ANTICUERPOS PARA EL CUIDADO DE LAS PLANTAS

Marie-Noëlle Rosso, Pierre Abad

Una nueva estrategia de lucha contra los parásitos

MARIE-NOËLLE ROSSO y **PIERRE ABAD** pertenecen al laboratorio de biología de los invertebrados, INRA, Antibes, Francia.

Desde 1989, algunos biólogos se esfuerzan en reparar un «olvido» de la evolución: intentan dotar a ciertos vegetales de un fragmento del sistema inmunitario. Hoy, el trasplante de genes que codifican anticuerpos se está experimentando en plantas de tabaco. ¿Y mañana? ¿Serán los plaguicidas sustituidos por los «planticuerpos»?

Ofrecer a las plantas un pequeño fragmento del sistema inmunitario para que puedan defenderse de los patógenos: tal es la ambición de los «planticuerpos». Esta nueva estrategia utiliza la capacidad de un anticuerpo de fijarse sobre el puesto activo de una proteína para neutralizarlo. Haciendo que la planta produzca anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, se consigue bloquear, en la planta misma y de manera específica, ciertos determinantes del poder patógeno de toda clase de parásitos.

De este modo, los investigadores esperan paliar los puntos débiles de otras estrategias de lucha contra virus, bacterias, hongos, nematodos e insectos. El método que investigue los genes que puedan inducir en las plantas una resistencia natural, seguramente, anotará muchos éxitos en su activo. Sin embargo, estos genes son raros y están limitados a familias botánicas restringidas.

El proceso «planticuerpos» es tanto más original cuanto que los vegetales, al contrario de los vertebrados, carecen de sistema inmunitario. El paso decisivo lo dio, en 1988, J. Carlson, cuando obtuvo anticuerpos en células que no eran los linfocitos, sus productores naturales. De este modo, consiguió bloquear la actividad de un enzima en la levadura.[1] Al año siguiente, el equipo de A. Hiatt se apuntó un primer éxito en los vegetales con la producción de anticuerpos de ratón en plantas de tabaco, una planta modelo muy apreciada por los botánicos genetistas.[2] En realidad, las plantas ofrecen excelentes prestaciones, puesto que la cantidad de anticuerpos producidos puede llegar, en el tabaco, al 1,3 % de las proteínas totales de la hoja. La dificultad está en obtener el enlace correcto de las dos *cadenas pesadas* y las dos *cadenas ligeras* que forman el anticuerpo: es necesario que la célula produzca una tasa importante y equivalente de estos dos tipos de moléculas. Incluso así, el medio citoplasmático de la célula, fuertemente reductor, dificulta la formación de los enlaces (puentes disulfuros) entre las cadenas.

Diversos equipos han resuelto el problema utilizando sólo fragmentos de anticuerpos e, incluso, únicamente la parte que se une al antígeno que lleva el patógeno. Con ello, se simplifica el

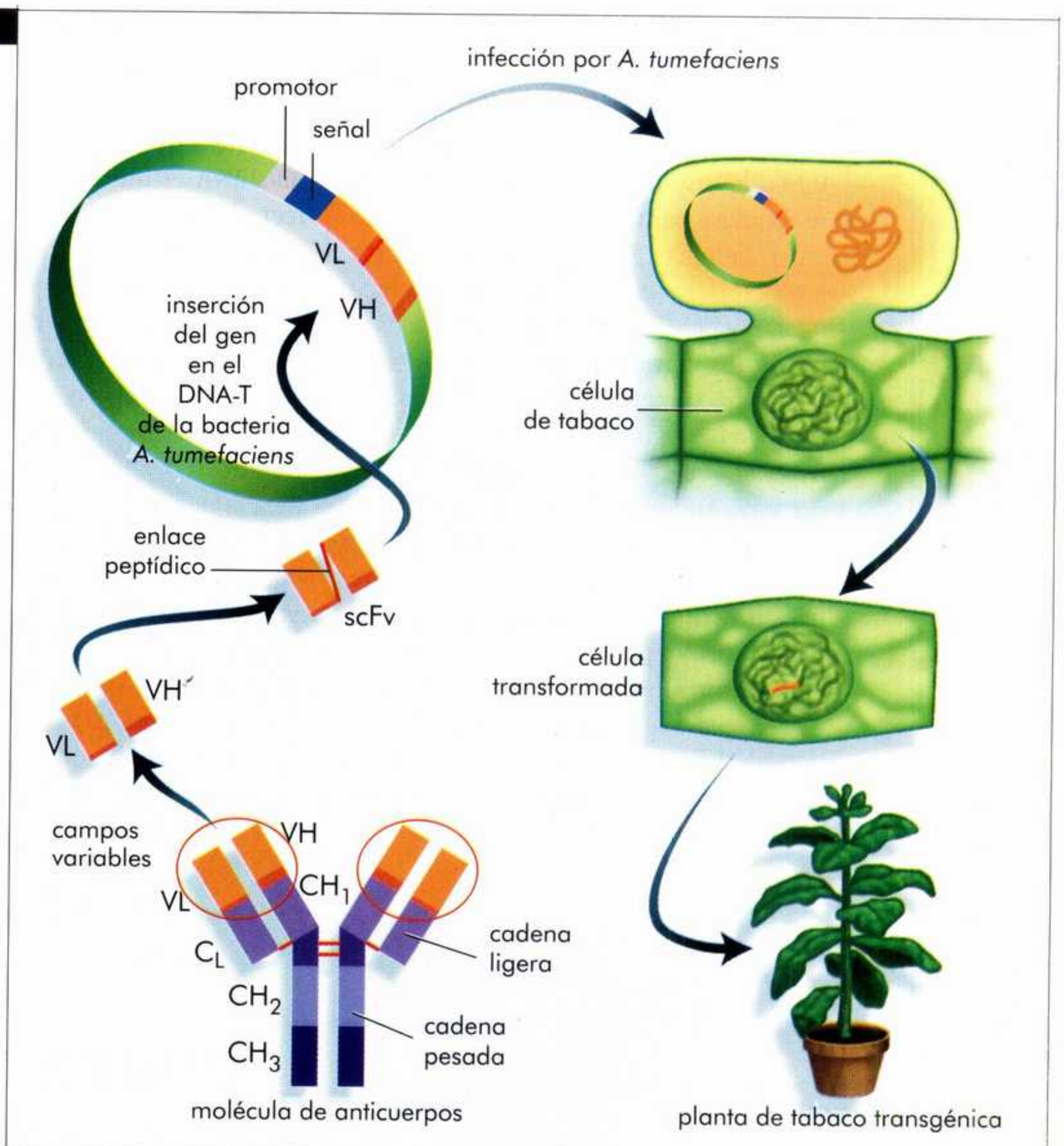


Figura 1. Los anticuerpos están formados *por dos cadenas proteicas pesadas y dos ligeras. Si bien se consigue bastante fácilmente obtener estas cadenas de manera independiente en la planta, en cambio, su ensamblaje es difícil. Los investigadores han resuelto el problema utilizando solamente las porciones de anticuerpos necesarios para reconocer un patógeno y neutralizarlo. Estas porciones, los campos variables VL y VH son aislados y luego unidos por un péptido para dar una sola molécula (scFv). Luego, la secuencia de DNA correspondiente se integra en el genoma de la planta mediante la bacteria* Agrobacterium tumefaciens. *Actuando sobre las secuencias señal (S) y promotora (P), se puede activar la producción del anticuerpo únicamente durante el ataque del patógeno.*

(1) J.R. Carlson, *Mol. and Cell. Biol.*, 8, 2.638, 1988.
(2) A. Hiatt *et al.*, *Nature*, 342, 76, 1989.

método inicial, puesto que se prescinde de una gran parte del anticuerpo que, en los vertebrados, interviene en la activación de la respuesta inmunitaria. En los vegetales, en cambio, carentes de sistema inmunitario, esta parte del anticuerpo no tiene ninguna utilidad.

Para los botánicos, el tabaco es el equivalente de la drosófila de los genetistas: un modelo

La región que se fija al antígeno está formada por los campos variables de las cadenas pesadas (VH) y ligeras (VL) del anticuerpo (fig. 1). Basta, pues, unir los dos campos con un enlace peptídico para dar un solo polipéptido: comúnmente llamado scFv (de *single chain fragment variable*), la planta lo produce con facilidad. Esta molécula tiene muy poco peso molecular y una buena estabilidad. Además, desde finales de los años 1980, se sabe que se une a su antígeno con la misma afinidad que el anticuerpo completo del que procede.

Gracias a un vector, se introduce en la planta la secuencia de DNA correspondiente a este fragmento de anticuerpo. Entonces, todas las células de la planta son capaces de expresar el anticuerpo. En 1993, y valiéndose de esta técnica, un equipo italiano consiguió inhibir el desarrollo de un virus (*Artichoke Mottled Crinkle Virus*) en plantas de tabaco.[3] Dos años más tarde, otro equipo obtuvo resultados similares en anticuerpos dirigidos contra el virus del mosaico del tabaco.[4]

No es por azar que los éxitos obtenidos sean sobre los virus. Su cápsida (envoltura proteica que participa activamente en su propagación en la planta) es bien conocida. Por consiguiente, es posible seleccionar anticuerpos capaces de interferir con la encapsidación del virus. Esto no sucede así en los otros parásitos estudiados. En bacterias, hongos y nematodos, los objetivos potenciales se conocen muy poco. Por lo tanto, en una primera fase, es necesario identificar primero y extraer después las moléculas responsables de su poder patógeno.

Diversos estudios han demostrado que las secreciones salivares de los nematodos intervienen en el mecanismo parasitario.[5] Desafortunadamente, el pequeño tamaño de estos organismos (inferior a 0,1 mm) y la cantidad ínfima de secreciones que producen impiden su extracción directa. Para obtener anticuerpos contra estas secreciones, ha sido preciso triturar nematodos y después inyectar esta homogeneización a ratones.

El sistema inmunitario del animal produce centenares de anticuerpos contra los antígenos, que se hallan presentes en el triturado. A continuación, hubo que ensayarlos uno por uno para distinguir los que iban dirigidos contra las secreciones.[6] Han sido necesarios cinco años de trabajo para, de este modo, conseguir unos treinta anticuerpos interesantes.

Ahora, ya es posible obtener de una manera más directa fragmentos de anticuerpos (scFv) dirigidos contra un antígeno determinado. Se han creado bancos de anticuerpos que contienen el conjunto de todos los registrados en los campos VH y VL de ratón y que, teóricamente, permiten todas las asociaciones posibles entre los dos campos.[7] Disponiendo de estos bancos, es posible proceder al aislamiento rápido de anticuerpos obtenidos directamente en forma de scFv y dirigidos contra los antígenos de interés.

Peroencontrar los anticuerpos adecuados no lo es todo. A pesar de que, en principio, no presentan ningún peligro para el hombre que los ingiere, se considera preferible limitar su producción en la planta al momento y al lugar donde es necesario bloquear el desarrollo del agente patógeno. No todos los parásitos invaden a sus huéspedes de la misma manera. A título de ejemplo, los nematodos de agallas penetran en la raíz, migran entre las células a lo largo de los vasos conductores y eligen algunas células del sistema vascular en las que se establecen. Con el fin de obtener una producción orientada a sus objetivos, se añade al gen que codifica el anticuerpo unas secuencias de DNA que regulan su expresión en el espacio y en el tiempo.

De esta forma, se restringe la actividad del gen en el espacio intra o extracelular, fijándole —o no— una secuencia denominada «secuencia señal». Otras secuencias, que se llaman «promotoras», permiten producir anticuerpos tan sólo en ciertos tejidos e incluso únicamente cuando el patógeno ataca. Haciendo malabarismos con este tipo de secuencias, es posible modular la producción de anticuerpos en la planta con una gran flexibilidad.

Hasta el momento, solamente el tabaco ha aprovechado las ventajas de la estrategia planticuerpos. En una próxima etapa, los investigadores dedicarán sus esfuerzos a especies de interés agronómico pertenecientes a familias botánicas diferentes. Por el momento, se han iniciado ya trabajos a nivel europeo —especialmente en el programa «Biotechnology», financiado por la Unión Europea— con el fin de crear un tomate resistente a los virus y a los nematodos.

En la estrategia «planticuerpos», lo mismo que en todos los otros métodos de lucha, existe el riesgo de seleccionar agentes patógenos capaces de esquivar la resistencia de la planta. Sin embargo, desde este punto de vista, la estrategia descrita cuenta con una buena baza: es posible reducir las posibilidades que tiene el patógeno de sustraerse a la resistencia inducida en la planta, expresando simultáneamente varios anticuerpos dirigidos contra diferentes etapas clave del parasitismo.

La utilización de fragmentos de anticuerpos scFv en la planta sobrepasa ampliamente el marco de la patología vegetal. Se utilizan como poderosos medios para bloquear ciertas etapas del metabolismo de la célula[9] (véase el recuadro «Anticuerpos simplificados para la terapia génica»).

Por otro lado, la producción de anticuerpos con fines de terapia humana se contempla a gran escala a nivel de los órganos de reserva de la planta; es decir, semillas, tubérculos u hojas. Con el transcurso del tiempo, la planta podría convertirse en un sistema de producción eficaz, barato y de una gran calidad: los anticuerpos producidos son fácilmente purificables y, sobre todo, están exentos de contaminantes víricos patógenos para el hombre.[10]

M.-N.R. y P.A. ■

ANTICUERPOS SIMPLIFICADOS PARA LA TERAPIA GÉNICA

Los anticuerpos de cadena simple (scFv) expresados en la planta constituyen unos útiles capaces de interferir de manera altamente específica con la regulación del metabolismo celular. Por ejemplo, pueden bloquear la acción de las fitohormonas y de diversos metabolitos de la célula.[9] En el campo médico, los scFv abren el camino a nuevas terapias. Entre los ejemplos más importantes, es necesario mencionar la inactivación *in vitro* de la replicación del virus del sida.[8] Por otra parte, acoplados a toxinas, son capaces de destruir específicamente células objetivo, como podrían ser las células cancerosas.

En los próximos años, el empleo de los scFv podría generalizarse en biología como una alternativa sencilla y eficaz para las estrategias ya existentes de inactivación de genes.

(3) P. Tavladoraki *et al.*, *Nature*, 366, 469, 1993.
(4) A. Voss *et al.*, *Mol. Br.*, *1*, 39, 1995.
(5) R. Hussey, *Ann. Rev. Phytopath*, *27*, 123, 1989.
(6) J.M. De Boer *et al.*, MPMI, 9, 36, 1966.
(7) G. Winter *et al*, *Ann. Rev. Immunol. 12*, 433, 1994.
(8) E. Haber, *Immunological Reviews*, *103*, 189, 1992.
(9) O. Artsaenko *et al.*, *J. Plant. Physiol.*, *144*, 427, 1994.
(10) U. Fiedler y U. Conrad, *Bio/technol.*, *13*, 1.090, 1995.

ENCUESTA

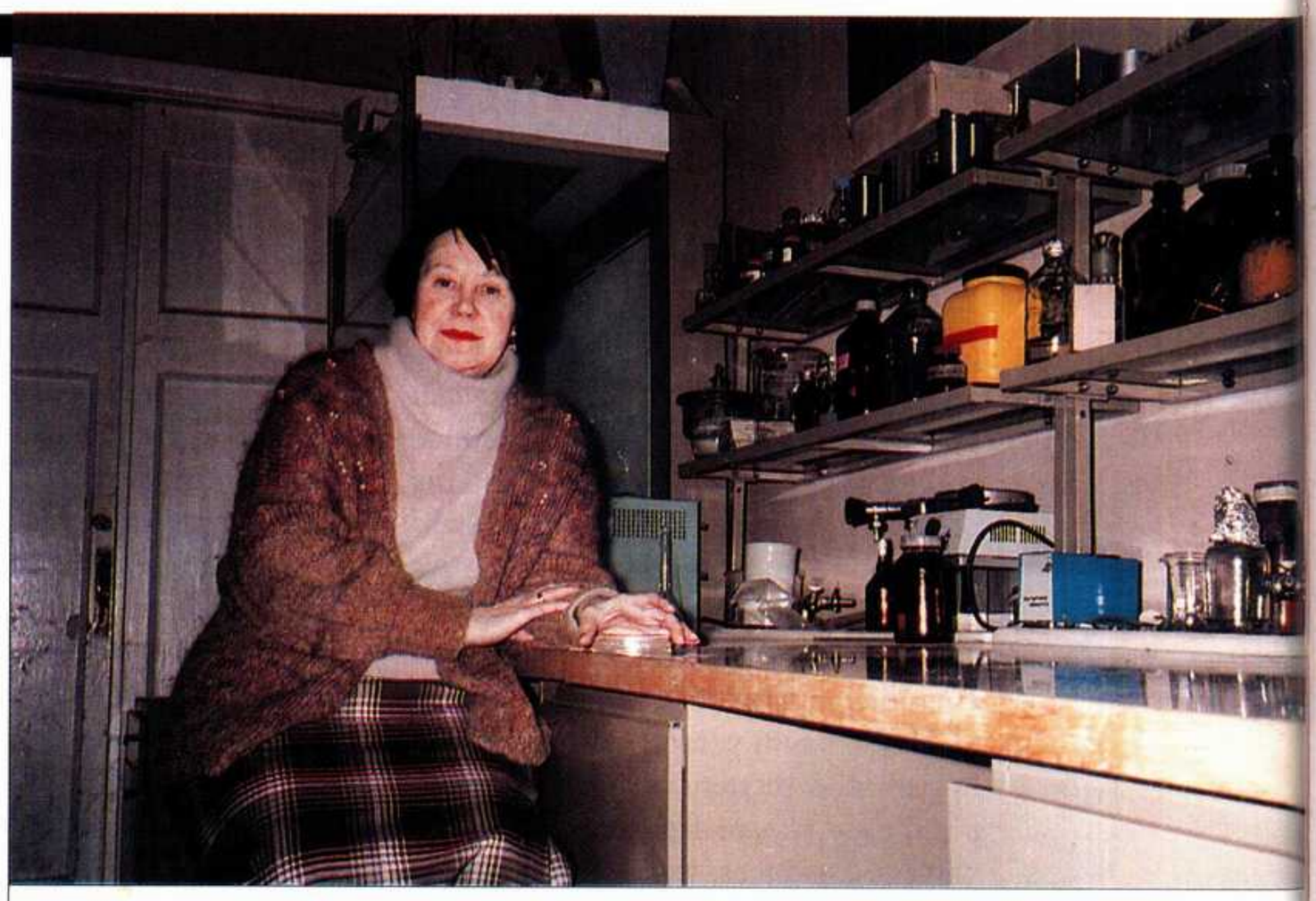
EL LARGO SUFRIMIENTO DE LOS INVESTIGADORES DE RUSIA

Faïz Henni

Los medios se han dividido por cinco y el número de investigadores se ha reducido

FAÏZ HENNI
es periodista.

Desde la desintegración de la Unión Soviética, las convulsiones sociales y económicas han incidido de lleno en la comunidad científica. Cierto es que las reformas han traído la libertad y reforzado los vínculos con la comunidad científica internacional. Pero el balance es amargo. La financiación pública del inmenso potencial científico del país se ha reducido en más de tres cuartos y muchos institutos agonizan. Decenas de miles de investigadores han dejado ya Rusia o abandonado la investigación; otros, en cambio, caen en la pobreza y la desesperación.



***Tatiana Kazakova** en su laboratorio del célebre Instituto de medicina experimental de San Petersburgo, donde sufrió el perro de Paulov. El invierno pasado, la temperatura era allí de – 4 °C en el interior.*

De nuestro enviado especial.

«Ya no tenemos reactivos ni animales de laboratorio. Nuestros aparatos se averían y no se reparan. La biblioteca recibe cada vez menos revistas y el Instituto ya no puede pagar nuestras misiones al extranjero.»

Tatiana Kazakova es investigadora en biología molecular del Instituto de medicina experimental de San Petersburgo, donde los salarios oscilan entre 110.000 y 500.000 rublos (entre unas 2.200 y unas 10.000 pesetas). «Este invierno ha sido terrible —prosigue, protegida por dos gruesos jerseys—. No hemos tenido calefacción durante semanas. A pesar de todo, los colaboradores del instituto han acudido al trabajo, con temperaturas de – 4 °C en el interior.»

Una situación que nada tiene de excepcional. Desde hace cinco años, todos los campos de investigación sufren, en distintos grados, la política de austeridad del gobierno. «Está claro que la investigación recibe en la actualidad muy pocos medios: su financiación pública se ha reducido por lo menos a la quinta parte en cifras constantes desde 1991», reconoce Boris Saltykov, ministro de Investigación y Política tecnológica. Ni siquiera se respetan siempre los objetivos presupuestarios: «Las cifras fueron realmente espantosas a principios de 1996; de los 700.000 a 750.000 millones de rublos previstos para la ciencia y el espacio en enero, el Ministerio de Finanzas no desbloqueó más que 100.000». Ahora bien, la investigación rusa depende en gran medida del sostén directo del Estado. Pocos son los institutos que pueden vivir de encargos industriales: no sólo la economía está en crisis, sino que las empresas recurren a menudo a la tecnología extranjera, considerada más eficiente.

La crisis ha llegado también al complejo militar-industrial, si bien una parte de su potencial de investigación ha podido ser preservado. En 1993, se concedió el estatuto de «centros científicos del Estado» a una veintena de institutos dependientes del Ministerio de Defensa. Algunos mantienen sus trabajos a muy alto nivel, especialmente en el campo de lo nuclear, de la aviación y de los equipos terrestres. Por lo tanto, el sector de la investigación militar ha sufrido un poco menos que los demás.

Las proezas de los astronautas en órbita no debe ocultar que el sector espacial está duramente afectado. El cohete gigante *Energia* permanece en tierra por falta de carga a transportar. El transbordador *Buran* no volará, pues Rusia no ha sabido conservar los conocimientos indispensables. Las dificultades financieras del sector podrían incluso comprometer la buena ejecución de programas internacionales como Alpha, la futura estación orbital. En cambio, la fábrica Energomach, de la región de Moscú, está construyendo motores para el cohete norteamericano.

En el célebre Instituto de física nuclear Kurchátov, de Moscú, piezas de reactores experimentales fuera de uso no pueden ser evacuadas por falta de medios. En los jardines botánicos, colecciones de plantas rarísimas están amenazadas de extinción. La flota de la Academia de ciencias (la más importante del mundo, con sus 125 buques para estudios geoquímicos, oceanográficos y biológicos) está prácticamente abandonada y se han cerrado cinco de las seis estaciones sísmicas de Extremo Oriente. Por lo que respecta a las ciudades científicas del país (*naukogrady*, especializadas cada una de ellas en un campo específico de investigación), muchas han naufragado en una crisis sin salida.

En los institutos, no hay mantenimiento del material; la electricidad y la calefacción faltan a veces; las revistas científicas extranjeras ya no se reciben.

Debido al excesivo precio de los aparatos modernos, los investigadores deben contentarse a menudo con modelos antiguos, suponiendo que funcionen. Como consecuencia, hay que cerrar laboratorios, así como abandonar o reducir determinadas investigaciones.

Los investigadores son las primeras víctimas de las compresiones presupuestarias. Salarios irrisorios y condiciones de investigación difíciles han hecho que muchos de ellos busquen trabajo en el extranjero. «No hay otra forma de vivir y de hacer vivir a la familia, lo cual procura la sensación de ser útil», asegura Serguei Netcháiev. Este especialista en teoría de nudos, de 33 años de edad, va y viene entre el extranjero y el Instituto Landau de Moscú (física teórica). El Instituto de física nuclear de Orsay lo ha acogido en calidad de profesor invitado.

AGRADECIMIENTOS

Además de las personas citadas, damos las gracias por su inestimable colaboración a la siguientes: Viktor Asadchikov, investigador del Instituto de cristalografía; Boris Chemiakin, director del departamento de problemas sociales del Ministerio de Investigación; Guennadi Denisenko, secretario científico del Instituto de cristalografía; Andrei Fonótov, viceministro de Investigación; Andrei Gagarinski, director de relaciones públicas del Instituto Kurchatov; Antonius Koletsos, miembro de la representación de la Unión Europea en Moscú; Natalia Netchaieva, directora adjunta del Instituto Koltzov; Mijaíl Rudenko, periodista de *Vozdushny Transport*; Boris Sevastiánov, vicedirector del Instituto de cristalografía; Boris Tkachenko, director del Instituto de medicina experimental; y Andrei Vagánov, director de la *Vezamissimaia Gazeta*. También han prestado su ayuda: Anastasia Bogatcheva, Olga Iartseva, Natalia Kolotova, Konstantin Linski, Peter Serenyi, los redactores de la revista *Polsk*, los colaboradores de la Editorial Nauka y la sociedad Assist 24.

«La generación que cuenta entre 30 y 40 años es la más afectada. Pero ésta es la edad de mayor productividad en la investigación»

Decenas de miles de científicos rusos trabajan en el extranjero, provisional (contratos de 6, 12 o 24 meses) o definitivamente. Alemania, Estados Unidos, Israel, Gran Bretaña y Francia son los destinos más frecuentes. Según fuentes oficiales, desde 1991 hay más de 5.000 partidas anuales definitivas de científicos y profesores de enseñanza superior. Dentro de este contingente de emigrados, hay muchos judíos que se instalan en Israel o en otros países occidentales; muchos investigadores de origen alemán (alemanes del Volga) regresan al país de sus antepasados.

La fuga de cerebros afecta principalemente a los antiguos puntos fuertes de la ciencia soviética: matemáticas, física y química. En el sector de las ciencias aplicadas, los sectores más afectados son los nuevos materiales, la electrónica y las tecnologías espaciales.

En algunos campos, estas salidas constituyen una hemorragia. Buena parte de los físicos del Instituto Landau están dispersados por todo el mundo. De los casi 300 investigadores del Instituto de cristalografía de Moscú, 70 se han marchado en los últimos años, de los cuales 30 definitivamente. «Nosotros hemos conseguido mantener todas nuestras investigaciones, pero a ritmo lento», deplora Boris Weinstein, académico y director del Instituto.

En el Instituto Koltzov (biología del desarrollo), se han mantenido vínculos con los investigadores emigrados, «lo cual ha evitado la interrupción completa de ciertos trabajos», asegura Nikolai Jruschov, su director. Dicho Instituto está amenazado de envejecimiento: «La generación que cuenta entre 30 y 40 años es la más afectada por la emigración. Ahora bien, ésta es la edad en que la gente es más capaz y productiva.»

Existe otra fuga de cerebros, considerada más grave todavía que la primera. Muchos científicos abandonan la investigación, atraídos por las remuneraciones que ofrecen otros sectores. Así, Igor, antiguo colaborador del Instituto Kurchátov, trabaja actualmente en la Bolsa de Moscú. Su ex colega Boris trabaja en una fábrica de almacenamiento de carne. Gana cinco veces más que en el Instituto y se declara satisfecho de su nueva vida. Los que a pesar de todo siguen investigando en Rusia deben buscarse la vida. Algunos viven gracias a una beca de investigación, otros salen de apuros ejerciendo una segunda actividad profesional. Vladimir, geólogo de la Universi-

LA CIENCIA, AL SOL Y A LA SOMBRA DEL MERCADO

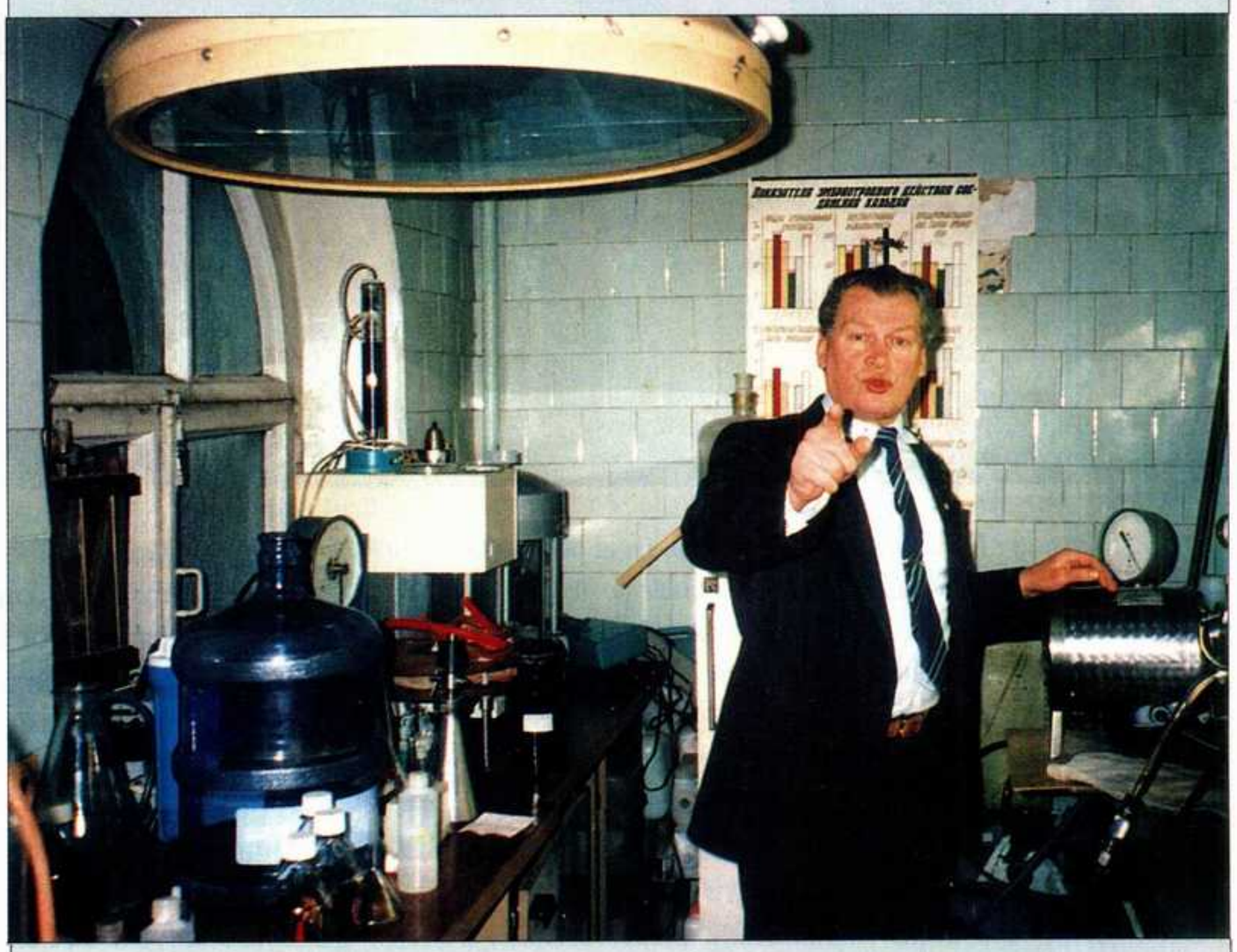
A menudo, en el Instituto Syrin, de Moscú, las ventanas del laboratorio del agua están iluminadas hasta horas muy tardías, pues allí el trabajo no falta. Se estudian los efectos de la calidad del agua sobre el organismo; se ponen a punto nuevas técnicas de purificación; se otorgan certificados para filtros y agentes reactivos. Las investigaciones son prometedoras y los salarios relativamente satisfactorios.

«Estamos cosechando los frutos de décadas de trabajo y experimentos», declara el profesor Rajmanin, jefe de laboratorio, cuyos trabajos han sido premiados repetidas veces. «También tenemos la suerte, por así decirlo, de trabajar en un asunto tan sensible como el agua, cuya calidad en Rusia inquieta enormemente a la población y a los científicos.» Pero el éxito del profesor Rajmanin estriba también en su dinamismo comercial, ya que colabora con organismos públicos y con sociedades rusas y extranjeras. Los filtros de agua que ha contribuido a crear se comercializan en Rusia y en otros países.

Los éxitos comerciales de este tipo no son excepcionales. En determinados sectores aplicados de la química, la electrónica, la energía nuclear y la defensa, algunos institutos reciben importantes encargos industriales. Así, el sector más dinámico es el privado, puesto que decenas de miles de pequeñas empresas se han lanzado ya con mayor o menor fortuna al mercado de los productos científicos.

Con mucha frecuencia, la comercialización de la ciencia va acompañada de prácticas informales, por no decir ilegales. Detrás de las fachadas anodinas de ciertos institutos se desarrolla un gigantesco tráfico de descubrimientos y tecnologías, vendidos discretamente a sociedades al acecho.

Según Guennadi Lobanov, alto funcionario del Ministerio de Investigación, esta *ciencia en la sombra* desposee a menudo a los institutos de sus descubrimientos sin que tal cosa beneficie a los que se dedican a esta actividad: «Científicos e ingenieros se lanzan a este mercado sin conocer los precios ni las reglas, por lo que el engaño menudea». Las sociedades occidentales serían las principales beneficiarias, tanto en las biotecnologías como en los nuevos materiales y el software.



En el Instituto Sysin, de Moscú, *el profesor Yuri Rajamin es un apóstol de la llamada valorización de la ciencia.*

dad de San Petersburgo, colabora regularmente con sociedades occidentales. Estudia para ellas la estructura de los fondos marinos en zonas donde está proyectado construir gasoductos. Vive mejor que la mayoría de sus colegas.

En general, sin embargo, las posibilidades de conseguir un trabajo remunerado en el campo científico son limitadas. En otros sectores, en cambio, mil pequeños trabajos se ofrecen a los investigadores. Dimitri Bogachev, joven colaborador del Instituto Kurchatov, pasa un tercio de la jornada en el exterior.

«Si sigo haciendo investigación no es por los kopecks que me pagan; es que me gusta la ciencia»

Desde que se incorporó al Instituto hace dos años, Dimitri se ha dedicado sucesivamente a la importación-exportación de electrodomésticos, a la colocación de papeles murales y a la reventa de sillones. También ha dado clases particulares a los candidatos a las pruebas de acceso a la facultad de física. Actualmente, la sociedad para la cual instala antenas de televisión le paga por ocho horas de trabajo «tanto como el Instituto por un mes».

Pero otros investigadores tienen peor suerte que Dimitri: comercian en la calle como millones de otras víctimas de la crisis. Otros todavía viven de la ayuda de sus allegados.

Las dificultades materiales y las recalificaciones profesionales han afectado en gran medida la moral y el prestigio de los investigadores.

Hasta los últimos decenios, muchos jóvenes soviéticos soñaban en convertirse en físicos o cosmonautas. El cientificismo y el lirismo se conjugaban para prestigiar la investigación: se le dedicaban fiestas, clubes, publicaciones, películas y emisiones televisivas. El Estado llamaba a los investigadores a acelerar el «progreso científico y técnico», objeto de incesantes referencias.

Todo ello ha desaparecido. En los jóvenes, la aspiración al bienestar material predomina sobre los demás valores. El Estado, por su parte, parece haber abandonado a los investigadores a su triste suerte; no es de extrañar, pues, que las carreras científicas, que ofrecen sobre todo perspectivas precarias, sean mucho menos apreciadas. Un estudio del Ministerio de Investigación revela que en 1993 menos del 1 % del número total de diplomados de la enseñanza superior se orientó hacia la investigación, contra cerca del 6 % en la época soviética.

Al tiempo, la crisis ha revelado también las verdaderas vocaciones. Al seguir trabajando en condiciones tan penosas, los investigadores dan prueba de una notable tenacidad: éste es el milagro de la ciencia rusa. «Si continúo haciendo investigación, no es por los kopecks que me pagan —afirma Dimitri Bogachev—. Me gusta la ciencia, disfruto observando la estructura de la materia y todas estas cosas pequeñitas.»

Algunos llegan a considerar benéficas las dificultades actuales. «No me gusta esta costumbre de lamentarse; al fin y al cabo se pueden seguir haciendo cosas», sostiene Dimitri Orlov, joven investigador del Instituto de medicina experimental. Las dificultades de su laboratorio no han impedido que su jefe, en 1993, realizara un descubrimiento importante en el campo de las protegrinas (péptidos antimicrobianos). «Aunque algunos aparatos no funcionen, siempre nos queda el cerebro. Es menos fácil, pero obliga a ser imaginativo.» Los años de reformas, por tanto, no han sido totalmente negativos. «A fin de cuentas hemos ganado la libertad —subraya Boris Guróvich, jefe de laboratorio del Instituto Kurchatov—. Antiguamente, para comprar un PC, tenía que dirigirme a la dirección del Instituto, luego al Ministerio de Energía atómica, luego al Banco de Comercio Exterior y eventualmente al Gosplan. Imagínese las demoras. Actualmente, ya no hay obstáculos. Basta tener dinero.»

Otro cambio positivo: en muchos institutos, las relaciones de trabajo se han democratizado. «En el sistema antiguo, todo dependía de la dirección —recuerda un investigador del Instituto Koltzov—.

El pasado mes de febrero, en el parque Gorki, *de Moscú, un mitín del sindicato de la Academia de Ciencias, con la participación de militantes comunistas.*

FUNDACIÓN SOROS: LA FUENTE SE SECA

Los científicos rusos han sufrido un duro golpe: la Fundación científica internacional (ISF), alias fundación Soros, abandona este año la mayoría de sus actividades. Su balance, sin embargo, es muy positivo. La ISF, creada a finales de 1992 para ayudar a los investigadores de la ex Unión Soviética y frenar la fuga de cerebros, ha distribuido decenas de miles de becas y subsidios de investigación. También ha financiado la conexión a Internet de muchos institutos, ha pagado las misiones al extranjero de miles de investigadores y ha suscrito bibliotecas a revistas extranjeras. Una ayuda que ha totalizado unos 130 millones de dólares.

Los científicos no tiene palabras para elogiar esta ayuda, saludada también por el primer ministro Viktor Chernomirdin como «la más importante y eficaz acción internacional de apoyo» a la investigación rusa.(1)

Pero la mayor parte de este maná va a desparecer: dejará de haber becas y subsidios a la investigación. «Soros no puede sostener por si solo la ciencia rusa», explica Pavel Arseniev, director de la fundación. «Desde un principio, la ayuda fue considerada como provisional. Soros esperaba que su iniciativa tendría un efecto de arrastre sobre los gobiernos occidentales. Estas previsiones en gran parte no se han cumplido.»

No obstante, el ISF seguirá financiando las bibliotecas y las misiones al extranjero. George Soros ha prometido también financiar nuevas conexiones a Internet en Moscú y San Petersburgo. Este proyecto, que asciende a 1,5 millones de dólares, beneficiará a institutos de investigación, universidades e instituciones culturales.

(1) Carta a George Soros del 14 de marzo de 1994.

Si el director de un instituto era un déspota, todos debían obedecerle. En la actualidad, los investigadores pueden llevar la iniciativa y la distribución de los recursos está menos concentrada en manos de la administración.»

En el plano internacional, la libertad es total. «Los investigadores de mi disciplina ya pueden ir a los congresos internacionales, cosa rara hace un tiempo», afirma M. Gurovich. En Moscú, San Petersburgo, Novosibirsk y otras grandes ciudades, muchos institutos se han conectado a Internet. La amplitud de las migraciones atestigua también la apertura de fronteras. La investigación rusa se reintegra así a la comunidad internacional.

En el Instituto de física nuclear Kurchatov, *de Moscú, muchas piezas de reactores experimentales, por falta de medios, no pueden ser evacuadas. «Los tiempos son duros, pero el factor humano permite aguantar», dice su director.*

En lo material, un sistema de becas y de subsidios para la investigación, generalmente concedidos por concurso, ha contribuido a suavizar las consecuencias de la reducción del presupuesto de los institutos. Este sistema nada tenía de *natural* para los científicos de la antigua Unión Soviética, acostumbrados a recibir su paga independientemente del trabajo realizado, pero su conversión al nuevo sistema ha sido rápida.

«Hay periodos en que no hacemos otra cosa que rellenar solicitudes de ayuda. El laboratorio queda invadido por los dossiers», confiesa Elena Rybakina, investigadora del Instituto de medicina experimental. El Fondo ruso de investigaciones fundamentales (RFFI) le ha concedido 48 millones de rublos (unos dos millones de pesetas) por un periodo de dos años. Este dinero le ha permitido adquirir material de laboratorio, comprar un pequeño PC y distribuir un complemento salarial a una decena de investigadores.

Las becas y los subsidios a la investigación, distribuidos por más de un centenar de organismos de lo más diverso, representan ya una parte significativa de la financiación global. Al RFFI se añaden las fundaciones extranjeras privadas (George Soros, Howard Hughes, Carnegie, Ford, etc.), los programas de cooperación (sobre todo por parte de la Unión Europea y Estados Unidos) y los concursos científicos internacionales.

«Muchos investigadores estaban acostumbrados a recibir cuanto pedían. Ya no es posible continuar así»

En total, estas becas sólo aseguran un nivel de vida y unas condiciones de trabajo decentes a una pequeña minoría de investigadores. Pocos son también los que tienen los medios de sacar partido de las nuevas libertades. En los institutos desertados, los laboratorios carentes de reactivos, las bibliotecas privadas de revistas y los hogares sumidos en la pobreza, el balance de los años de reformas es ampliamente negativo.

Probablemente, la crisis de la ciencia rusa habría podido revestir formas menos dolorosas si la depresión económica hubiera sido menos severa y el Estado no hubiera considerado el sector científico como una reserva de ahorro presupuestario. Pero era inevitable una vuelta de tuerca. «Muchos investigadores estaban acostumbrados a recibir cuanto pedían, especialmente en el campo militar —recuerda Boris Saltykov—. Se les concedía sin problemas un laboratorio, o incluso un instituto entero, para ensayar una nueva idea. Es absolutamente imposible seguir así. Estos recursos se sustraían necesariamente a otros sectores. El que nuestras carreteras estén como están se debe, en parte, a que tuvimos la ciencia que tuvimos.»

El inmenso potencial de investigación soviético, mal integrado al sistema productivo, hipertrofiado e ineficaz en ciertos campos, estaba, lo mismo que el sistema del que era producto, condenado a transformarse. En este sentido, las promesas de los comunistas de *restaurar* dicho potencial parecen en gran medida demagógicas; aunque quisieran, poca cosa podrían hacer. Muchos institutos han sufrido pérdidas irremediables y muchos cambios son irreversibles. Debido a la fuga de cerebros interna y externa, el número de investigadores que trabajan en Rusia se habría reducido en un 40 %, desde 1991.

¿Qué quedará de la ciencia rusa en el siglo próximo? «Si el Estado y la sociedad lo quieren, la ciencia rusa recuperará su lugar —afirma Evgueni Velijov, vicepresidente de la Academia de Ciencias—. Pero puede que no sea así. La política monetaria del gobierno ya ha destruido parte de la industria. ¿Se desea hacer borrón y cuenta nueva de setenta años de industrialización logrados con sangre?»

La recuperación de la economía rusa sigue siendo tímida. No se puede excluir el riesgo de una desindustrialización parcial del país. El sufrimiento de los investigadores rusos proseguiría aún por mucho tiempo.(1) **F.H.** ■

(1) R.Z. Sagdeen, *Aventuras y desventuras de un científico soviético*, Alianza Editorial, Madrid, 1996.

LA CRISIS DE LOS SECTORES CIENTÍFICOS

Cuando el salario de un investigador es varias veces inferior al de un barrendero, las facultades de ciencias acaban por no atraer a la gente. Esto es lo que ocurre en Rusia, donde los jóvenes abandonan campos antiguamente muy valorados. «La crisis empezó a comienzos de los años 1990 —recuerda Serguei Rijikov, profesor de biofísica de la Universidad estatal de Moscú—. En 1992 y 1993, el número de candidatos fue inferior al número de plazas ofrecidas.»

Las dificultades materiales de esta Universidad (pese a ser la primera del país) todavía empeoran las cosas. En la facultad de física, el material y los aparatos no se renuevan. En consecuencia, los experimentos de laboratorio son cada vez más raros. «Hacemos sobre todo física teórica», ironizan los estudiantes. «Los muebles y los sanitarios no han sido cambiados desde hace una eternidad», deplora Seguei Viktorovich, profesor de física. Las becas, por otro lado, no superan los 80.000 rublos mensuales (unas 2.000 pesetas). Por fortuna, la Fundación Soros ayuda a unas decenas de estudiantes de la facultad.

Desde hace dos años, el número de candidatos al examen de entrada a la facultad aumenta ligeramente. ¿Vuelve la pasión por la física? ¿Vuelve el interés por las carreras científicas? En Rusia, muchos jóvenes prolongan sus estudios para tratar de escapar a los bien conocidos horrores del servicio militar. Una vez obtenido el diploma, la mayoría abandonan la investigación: «Todos mis antiguos estudiantes se dedican a los negocios o trabajan en bancos —indica Serguei Viktorovich—. ¡Es tan fácil y el sueldo es tan superior!»

BALLENAS CACHALOTES Y DELFINES

Michel C. Milinkovitch

La biología molecular revela sorprendentes parentescos entre cetáceos muy diferentes

MICHEL C. MILINKOVITCH es encargado de curso en la Universidad Libre de Bruselas y está financiado por el Fondo Nacional de Investigación Científica de Bélgica (FNRS).

¿Es el cachalote un pariente más próximo de las ballenas con barbas que de los delfines? Se trata de una idea *a priori* absurda, ya que los caracteres morfológicos parecen agrupar claramente a los cetáceos con dientes. Sin embargo, esto es lo que sugieren estudios recientes de la anatomía y del material genético de los cetáceos.

Figura 1. Las tres especies de cachalotes (aquí una madre y un joven Physeter catodon*) tienen dientes, como los delfines, las marsopas y las ballenas con pico. Pero estudios moleculares sugieren que están más emparentados con las ballenas con barbas (aquí una ballena). (Fotos H. Whitehead/WWF BIOS y H. Rosenbaum.)*

Durante su adaptación al medio acuático, los antepasados de los cetáceos, que eran animales terrestres, experimentaron numerosas y profundas modificaciones que los volvieron parecidos a los peces (fig. 1).[1] Actualmente, los cetáceos se clasifican en odontocetos, o cetáceos con dientes (sesenta y siete especies, entre ellas los delfines, las marsopas, los cachalotes y las ballenas con pico) y los mistacocetos, o cetáceos con barbas (once especies, entre ellas la ballena azul, los otros rorcuales, las ballenas francas y la ballena gris).

La mayoría de los morfologistas, al estudiar los fósiles de cetáceos, formulan la hipótesis de que los mistacocetos y los odontocetos forman dos «grupos monofiléticos» (o clades) que se habrían separado hace de 35 a 45 millones de años a partir de un grupo de cetáceo primitivo actualmente desaparecido, los arqueocetos. Pero los análisis moleculares* que he realizado entre 1993 y 1995 con Jeffrey Powell, de la Universidad de Yale, y Guillermo Orti y Axel Meyer, de la Universidad Estatal de Nueva York, contradicen esta hipótesis.[2,3] Sugieren que las tres especies actuales de cachalotes (ballenas con dientes) están más emparentadas con las ballenas con barbas, sin embargo morfológicamente muy distintas, que con los otros odontocetos. También he demostrado que algunos caracteres morfológicos, que durante mucho tiempo se ha considerado que apoyaban la agrupación de los cachalotes con los otros odontocetos, son compatibles con nuestra hipótesis molecular.[4]

En el origen de estas dos interpretaciones divergentes hay un primer problema: los arqueocetos fósiles constituyen lo que los anglosajones llaman un «grupo papelera». Definido negativamente, agrupa a los cetáceos que no poseen algunos de los caracteres propios de los odontocetos o de los mistacocetos. Además, muchos fósiles de arqueocetos representan sin duda líneas evolutivas que no han originado ninguno de los grupos de cetáceos actuales.

Los fósiles descubiertos hasta ahora no han permitido precisar las relaciones filogenéticas entre arqueocetos, odontocetos y mistacocetos. Por ello los morfologistas utilizan a menudo, para remontarse por el árbol del tiempo, caracteres observables en los cetáceos actuales.

Las barbas aparecen claramente como un «carácter derivado». Se encuentran en todos los mistacocetos y en ningún otro mamífero, lo que confirma la monofilia del grupo.

En cambio, la presencia de dientes es un «carácter ancestral», ya presente en el antepasado común de los mistacocetos y los odontocetos. La prueba es que los mamíferos no cetáceos y los fósiles de los antepasados de los cetáceos tienen dientes. Los fetos mismos de los mistacocetos poseen botones dentales. Por lo tanto el carácter «dientes» no basta para verificar que los odontocetos forman un grupo monofilético (fig. 2).

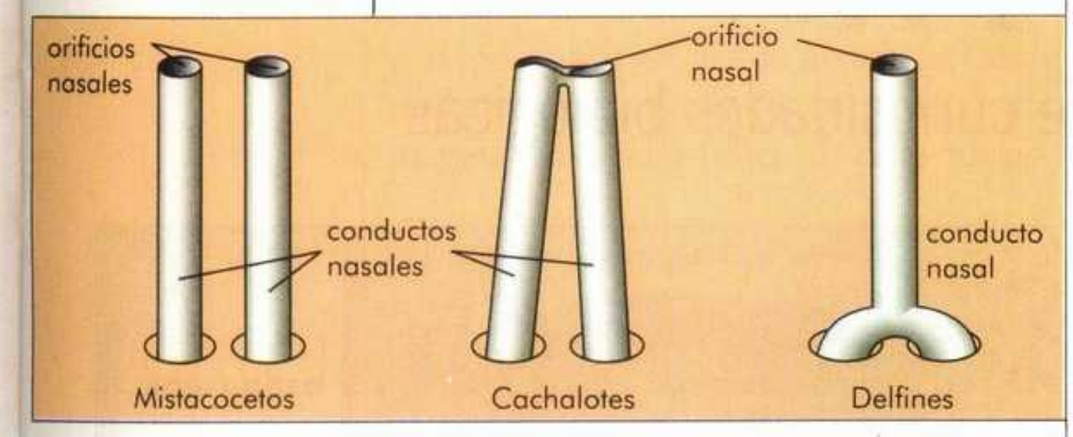
El número de orificios nasales externos, o narices, constituye un carácter más interesante. Las ballenas con barbas poseen dos orificios, y los odontocetos uno solo. Dado que todos los mamíferos terrestres poseen dos orificios nasales externos, la presencia de una única nariz en los odontocetos se puede interpretar como un «carácter derivado», presente en su antepasado con un orificio externo (distinto del antepasado con dos orificios de los mistacocetos). Esto aboga por la ubicación de los cachalotes y de los otros cetáceos con dientes en el mismo grupo. Sin embargo, el análisis anatómico demuestra que, aunque los cachalotes tienen efectivamente un único orificio, éste está constituido por las aberturas unidas de dos tubos nasales (véase el

ANÁLISIS MOLECULARES secuencias de DNA mitocondrial (de ribosomas y citocromo b) y secuencias de aminoácidos que constituyen la mioglobina.

(1) J.G.M. Thewissen *et al.*, *Science*, *263*, 210, 1994.
(2) M.C. Milinkovitch *et al.*, *Nature*, *361*, 346, 1993.
(3) M.C. Milinkovitch *et al.*, *Mol. Biol. Evol.*, *11*, 939, 1994.
(4) M.C. Milinkovitch, *TREE*, *10*, 328, 1995.

dibujo). En otras palabras, el orificio de los cachalotes no constituye una abertura única, y su anatomía es muy diferente de los otros odontocetos.

Como en el caso precedente, la presencia de un sonar biológico en los odontocetos parece confirmar *a priori* su monofilia. Según los defensores de esta hipótesis, el sonar, activo en todos los odontocetos, sería un «carácter derivado» que no se habría desarrollado nunca en los mistacocetos. Si nuestra hipótesis molecular es exacta, tendríamos que postular que el sonar biológico se ha desarrollado dos veces independientemente: una en los cachalotes y otra en los demás odontocetos. Sin embargo, como es mucho más fácil perder una función biológica compleja que crearla dos veces *de novo*, yo he sugerido que el sonar biológico habría aparecido en el antepasado común de todos los cetáceos modernos, y que habría sufrido una regresión o habría desaparecido en los mistacocetos (fig. 3). Por lo tanto, sería erróneo utilizar la presencia de un sonar o de una nariz única para agrupar los cachalotes con los otros cetáceos con dientes.



El orificio nasal de los cachalotes *está constituido por las aberturas unidas de dos tubos nasales.*

La existencia del «melón» apoya nuestra hipótesis de la ancestralidad del sonar en los cetáceos. Situado en la frente de los odontocetos, se trata de una estructura grasa, una auténtica «lente acústica» que focaliza los sonidos producidos por el animal. Los ecos recibidos le permiten formar una imagen acústica de su medio. Pero, John Heyning y James Mead, de los Museos de Historia Natural de Los Ángeles y de Washington D.C., demostraron en 1990 que los mistacocetos poseen un melón vestigial. Por lo tanto, es muy probable que el antepasado de todos los cetáceos utilizase también un melón y que éste se haya retrotraído en los mistacocetos en el curso de su evolución. Este escenario es apoyado por el hecho de se han podido atribuir sonidos de tipo sonar a la ballena gris y a numerosos rorcuales.

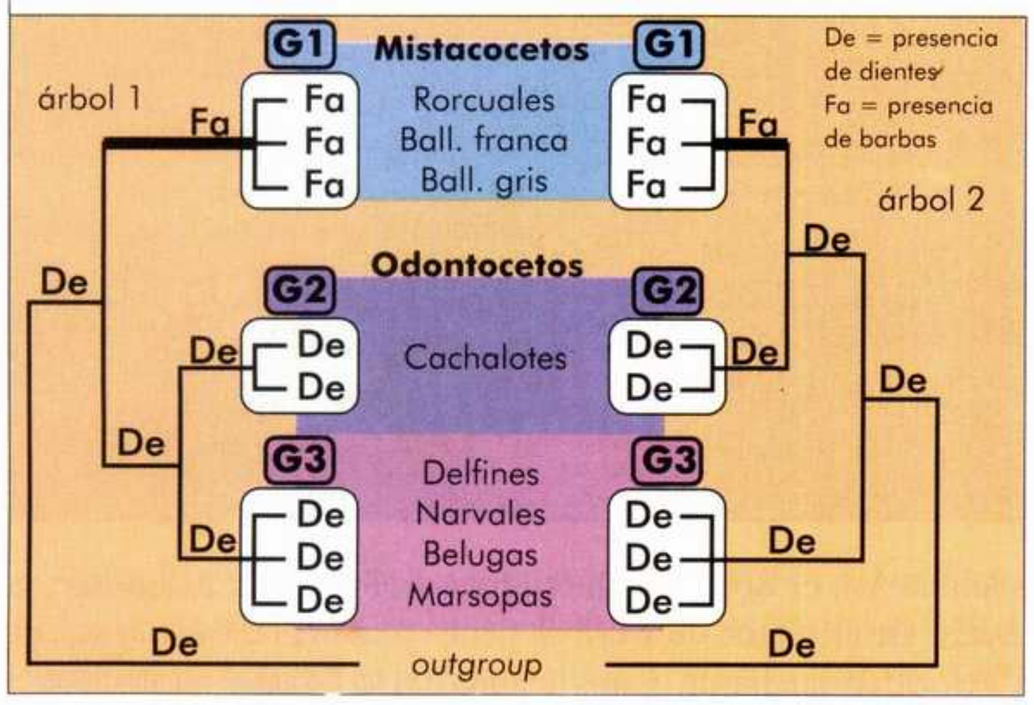
El desarrollo de las barbas, esta notable innovación que ha hecho posible la explotación de una nueva fuente de alimento, el plancton, probablemente implicó la transformación espectacular del cráneo de los primeros mistacocetos (haciendo el filtrado más eficaz) y la reducción importante de estructuras tales como el melón, incompatibles con esta nueva morfología.

Si se admite nuestra hipótesis, ¿hasta dónde se remonta finalmente la divergencia entre cachalotes y mistacocetos? Utilizando el reloj molecular estudiado en los más próximos parientes de los cetáceos (los artiodáctilos), Guillermo Orti, Axel Meyer y yo mismo la evaluamos primero entre 10 y 15 millones de años. Sin embargo, existen cachalotes y mistacocetos fósiles de 23 millones de años de antigüedad. Esto nos ha llevado a recalibrar el reloj molecular de los cetáceos por medio de los fósiles. Recientemente, yo he propuesto que la separación de los cachalotes y los mistacocetos se reevalúe en 25 millones de años, lo que rejuvenece a los mistacocetos entre 10 y 20 millones de años respecto a las estimaciones habituales. Sin embargo, las calibraciones del reloj molecular siguen siendo mucho más aproximativas que las hipótesis sobre la topología del árbol filogenético de los cetáceos. **M.C.M.** ■

EL ORIGEN DE LOS CETÁCEOS

Basándose en criterios morfológicos, algunos biólogos de la mitad del siglo XX han sostenido que los cetáceos derivarían de dos antepasados terrestres distintos que originaron uno los odontocetos y el otro los mistacocetos. Luego resultó claro que todos los cetáceos tienen un mismo antepasado terrestre común, que no comparten con ningún otro grupo de mamíferos.

Ya en 1883, el zoólogo británico William Flower, gran especialista en mamíferos, había sugerido que los mamíferos actuales más emparentados con los cetáceos son los ungulados. Más recientemente, gran número de estudios paleontológicos y moleculares han confirmado esta hipótesis[1,2,5,6] y han sugerido que los antepasados de los cetáceos serían unos mamíferos terrestres emparentados con nuestras buenas viejas vacas, pertenecientes al grupo de los ungulados artiodáctilos (los rumiantes, los camellos y los lamas, los cerdos y los hipopótamos). El grupo antepasado de los cetáceos y de los artiodáctilos sería el de los condilartros.



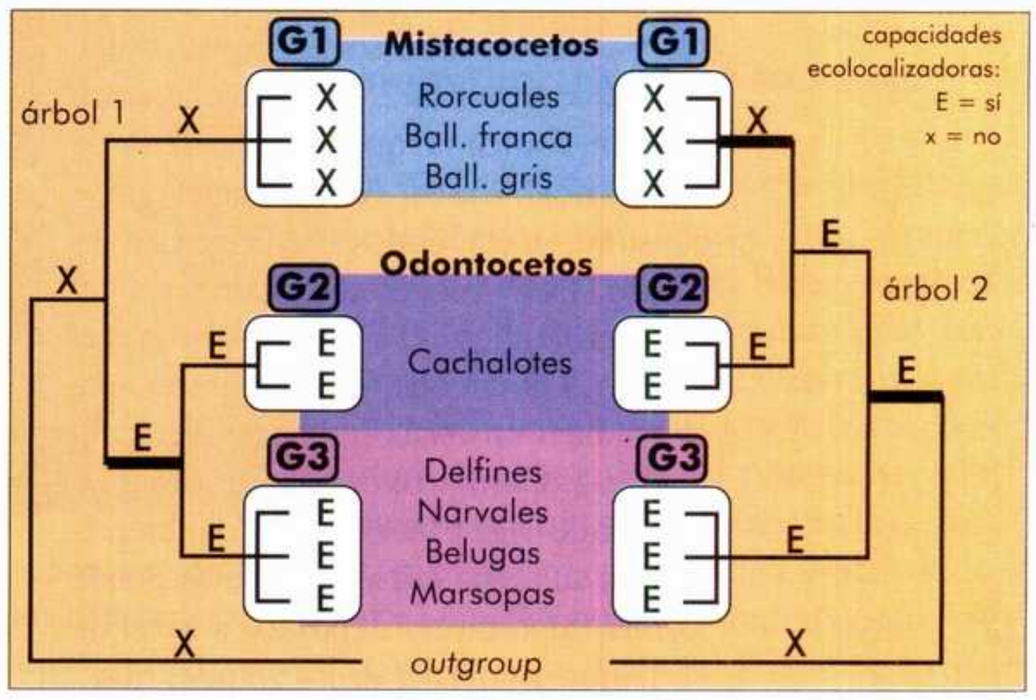


Figura 2. Dado que las barbas de los *mistacocetos no existen en ningún otro mamífero, se dice que constituyen un carácter «derivado», aparecido durante la evolución del grupo. De ahí el agrupamiento de los mistacocetos en un «grupo monofilético» (o clade), cuyos miembros tienen todos un mismo antepasado común. En cambio, como los mamíferos no cetáceos tienen dientes, la presencia de dientes en algunos cetáceos es un «carácter ancestral» que no permite elegir entre el árbol 1 (monofilia de los odontocetos) y el árbol 2 (relación de hermanos entre cachalotes y mistacocetos).*

Figura 3. A priori, *la relación de hermanos entre los cachalotes y los mistacocetos (árbol 2) parece menos probable que la monofilia de los odontocetos (árbol 1), ya que requiere la adaptación del sonar en dos líneas evolutivas distintas: los cachalotes y los otros odontocetos. Sin embargo, si esta relación de parentesco es correcta se puede deducir, como muestra el diagrama, que el sonar apareció en el antepasado común de todos los cetáceos. Por lo tano los mistacocetos habrían reducido o perdido esta función biológica compleja. Y esto es lo que sugiere la presencia, en los mistacocetos, de un melón vestigial, una estructura que, plenamente desarrollada en los odontocetos, es necesaria para el funcionamiento del sonar.*

(5) P.D. Gingerich *et al.*, *Science*, 249, 154, 1990.

(6) M.C. Milinkovitch, *J. Evol. Biol.*, 5, 149, 1992.

UN RÍO PUEDE OCULTAR OTRO

Janine Gibert, Pierre Marmonier, Marie-José Dole-Olivier

Bajo las aguas vivas prospera un universo de curiosidades biológicas

JANINE GIBERT dirige en Villeurbanne el laboratorio del CNRS Ecología de las aguas dulces y de los grandes ríos, donde trabajan **PIERRE MARMONIER** y **MARIE-JOSÉ DOLE-OLIVIER.**

El ecosistema de los ríos integra un compartimento subfluvial esencial para su regulación. Su análisis ha contribuido a la formación de una disciplina, la *ecología subterránea*, que estudia la copiosa y diversificada fauna que allí subsiste.
La historia de la instalación de esta fauna está sujeta a debate, pero hoy, su función reguladora del ecosistema y, por tanto, de la calidad del agua, está plenamente reconocida.

El agua subterránea constituye el mayor recurso de agua dulce continental (aproximadamente el 98 % contra menos del 2 % de la de lagos y ríos). Casi el 20 % del agua que se consume en el mundo es de origen subterráneo, y esta proporción alcanza casi el 60 % en Francia, el 95% en Austria y el 98 % en Dinamarca. El agua subterránea es también un eslabón esencial del ciclo del agua. Casi la tercera parte del flujo global que llega a los ríos ha sido subterráneo en su etapa inicial, y todavía puede formar importantes depósitos a nivel de las llanuras aluviales de los grandes ríos.

Con la intensificación de las investigaciones sobre este tema, los sistemas fluviales han demostrado ser de una fascinante complejidad, tanto a nivel de los bosques de ribera de la llanura aluvial[1] como de la red de brazos secundarios que los bordean.[2] A esta estructura, compleja en superficie, hay que añadir, en profundidad, un espacio sedimentario considerable. Este compartimento subterráneo del río puede llegar a tener espesores muy importantes (desde algunos decímetros hasta casi cien metros) y albergar en sus intersticios todo un mundo vivo, de la bacteria a los invertebrados más evolucionados.

Los acuíferos porosos subfluviales están formados por una mezcla de guijarros, gravas, arenas y arcillas, a través de cuyos intersticios fluyen capas de agua subterránea. Estas capas siguen la dirección del río, pero de una manera mucho más lenta. Así, el Ródano, aguas arriba de Lyon, en el sector de Miribel tiene una velocidad media de 1 m/s (caudal medio: 500 m^3/s), mientras que la capa fluye a una velocidad de algunos milímetros/segundo (caudal medio: 470 m^3/s). Estos flujos, a causa de la complejidad de la estructura del acuífero, no son uniformes. Generalmente, el acuífero está constituido por varias capas superpuestas, de formas y porosidades variables. Los enlaces hidráulicos entre río y capa están regidos principalmente por la porosidad del medio y la posición relativa de los niveles de agua en ambos medios. De este modo, se llega o bien a un drenaje de la capa hacia el río, o bien, por el contrario, a infiltraciones de agua de superficie hacia la capa. A lo largo del tiempo, ambos fenómenos pueden invertirse. Tanto si es natural como si es consecuencia de las actividades humanas, la obstrucción de los intersticios por elementos finos, del orden del micrómetro, induce en los aluviones un taponamiento parcial o total que limita las relaciones entre el río y su capa.

De esta forma, la heterogeneidad estructural del acuífero queda modulada por los efectos de la dinámica fluvial en los niveles próximos a la superficie. Mosdificando sin cesar su recorrido, el río abandona y crea canales secundarios, algunos de los cuales siguen estando conectados al canal principal y acusan su influencia directa, mientras que otros están más alejados y sólo episódicamente son utilizados en el momento de las cre-

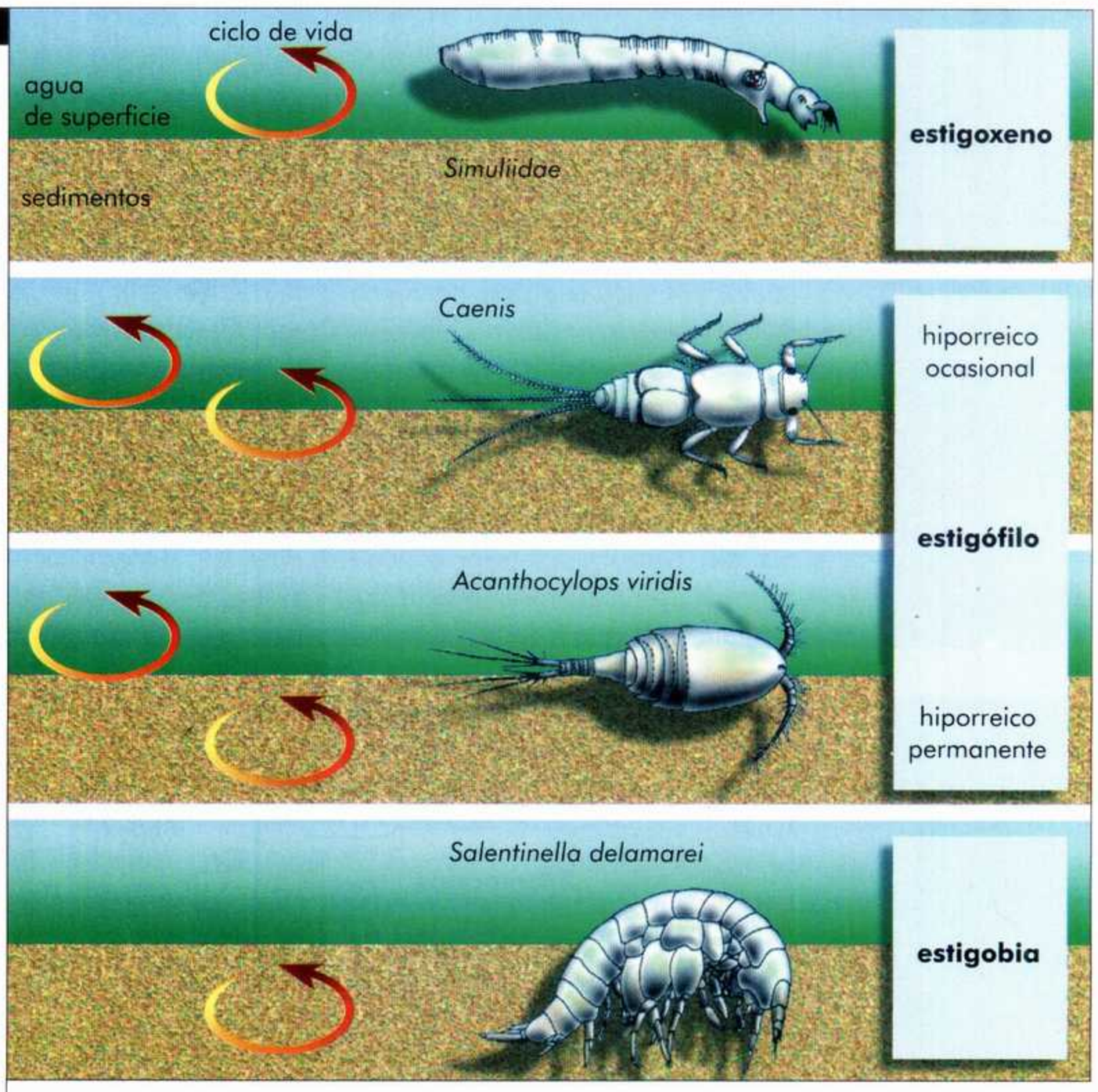


Figura 1. Las especies estigoxenas *viven en el medio de superficie; su presencia en las aguas subterráneas es accidental. Las especies estigófilas también viven en la superficie, pero emigran a las aguas subterráneas cuando las condiciones de superficie son desfavorables. El ciclo vital de algunas incluso presenta un estadio epigeo obligatorio. Finalmente, las especies estigobias tienen un ciclo totalmente subterráneo; nunca se las encuentra en superficie.*

Mundo Científico ha publicado: «*La ecología de los ríos*», nº 91, mayo, 1989.

(1) R.A. Martson *et al.*, *Geomorphology*, *13*, 121-131, 1995.

(2) C. Amoros *et al.*, *Regulated Rivers*, *1*, 17-36, 1987.

cidas. Los más antiguos, totalmente aislados del curso activo, únicamente se mantienen con agua gracias a la presencia del acuífero subyacente. Se crea así alrededor del canal activo un conjunto de medios anexos distintos que contribuyen a la riqueza y a la complejidad del sistema. El medio subterráneo subyacente ocupa la totalidad de llanura; está en contacto con todos estos medios de superficie, bien de forma concentrada (fuentes), bien de manera más difusa (riberas). Estas zonas de contacto entre las aguas subterráneas y los brazos acentúan todavía más la diversidad de hábitats y, por consiguiente, la riqueza biológica de la llanura aluvial y la estabilidad del sistema fluvial.

Hasta comienzos de los años 1980, los hábitats subterráneos vinculados a los grandes ríos eran totalmente ignorados. Pero, a diversos niveles del acuífero e incluso a más de 100 metros, se habían recogido muchos organismos muy variados, prueba evidente de que importantes poblaciones están repartidas en el conjunto del volumen subfluvial, a pesar de que se concentran a nivel de las zonas de contacto con el medio de superficie según unas densidades que pueden llegar a ser de varios millares de individuos por litro.

La variedad de la fauna subterránea excita la imaginación desde hace más de cincuenta años. Para los especialistas, estos organismos representan una reserva de *fósiles vivientes* y de curiosidades zoológicas. La importante diversidad de los organismos queda demostrada porque éstos pertenecen a todos los grandes grupos zoológicos, desde los más primitivos hasta los artrópodos más evolucionados. Cada año se siguen descubriendo nuevas especies; así, en una obra de referencia, la *Stygofauna mundi*, se enumeran más de 5.000 especies.(3)

Los organismos que viven en las aguas subterráneas son calificados de hipogeos, por oposición a los organismos epigeos, es decir, los que viven en la superficie. Las especies hipogeas no ascienden nunca a la superficie. Constituyen unas formas *estigobias*, por analogía con «Estigia», nombre griego del río que atravesaba los Infiernos.

Los organismos estigobios tienen unas características morfológicas especiales, la primera de las cuales resulta de la privación de luz; son especies despigmentadas y ciegas. Así, el crustáceo anfípodo *Niphargus* tiene un cuerpo totalmente blanco; no poseen ni aparato dióptrico, ni células retinianas, ni nervio óptico (el desarrollo embrionario del ojo queda bloqueado en una fase muy primitiva). Para compensar la regresión ocular, ciertos pelos sensoriales están muy desarrollados y, a veces, los principales apéndices, como las antenas, se presentan espectacularmente alargados. Aunque pertenecientes a grupos zoológicos de aspecto normalmente muy distintos, en las especies estigobias se observa una convergencia de la forma del cuerpo hacia un aspecto alargado, *vermiforme*, apropiado para la circulación entre los granos de arena. Es el caso de los protozoos ciliados, de los gusanos anélidos del grupo de los oligoquetos, de los crustáceos microparasélidos *(Microcharon)*, sincáridos *(Bathynella)* o harpacticoides *(Parastenocaris)*, todos los cuales presentan un cuerpo fino y longuilíneo, que mide entre diez micrómetros y menos de un centímetro.

Sus características fisiológicas son sorprendentes. En comparación con sus homólogos de superficie, se observa un ritmo general más lento en el metabolismo y, como corolario, una prolongación de la duración de vida y de todas las fases de desarrollo. La reducción de las necesidades metabólicas puede reflejarse en una capacidad de ayuno prolongada.

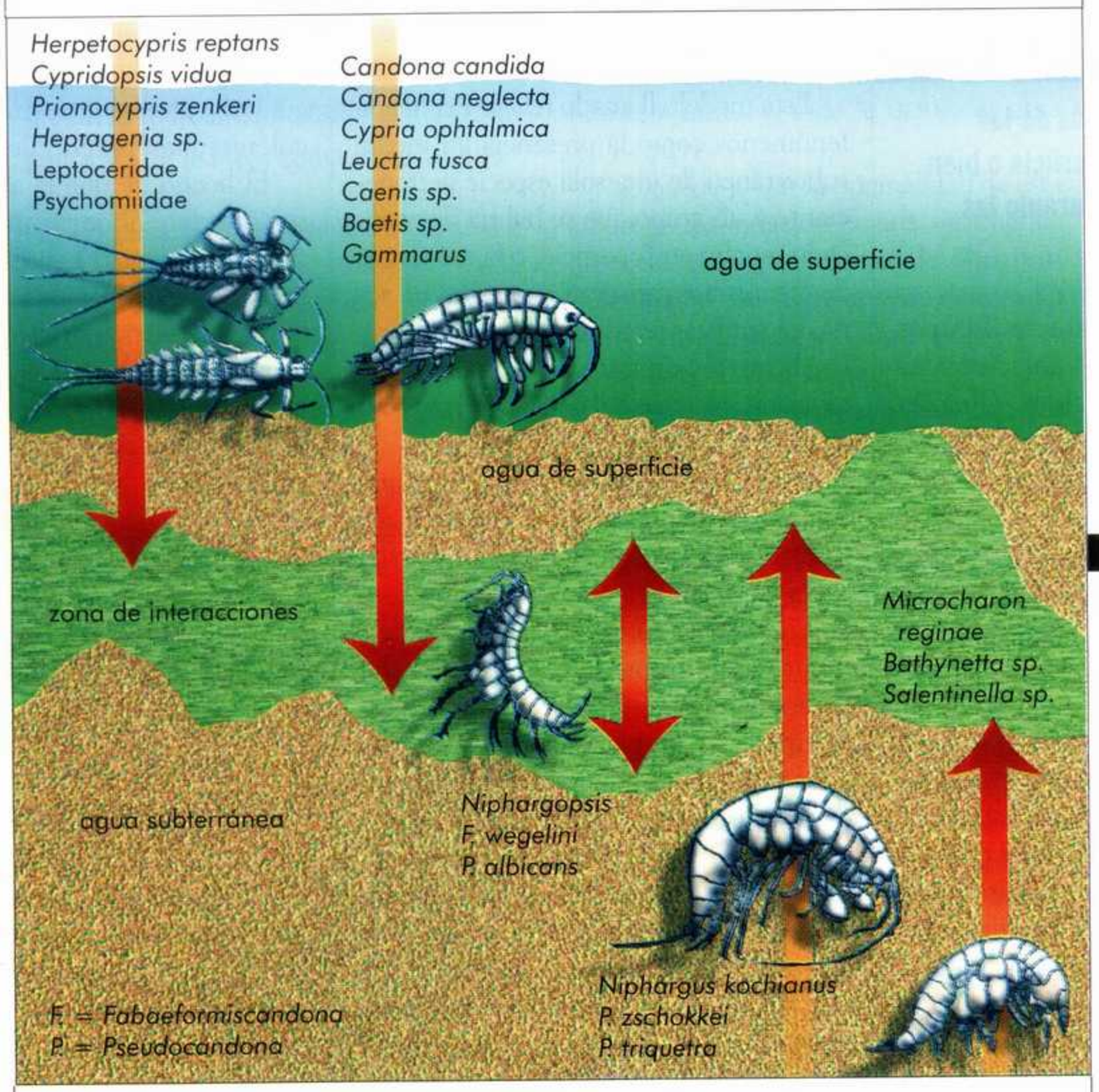


Figura 2. Las diferentes especies epigeas *no descienden todas a la misma profundidad en los sedimentos. Inversamente, las diferentes especies estigobias no suben todas a la misma distancia de la superficie. Finalmente, existen especies características de la zona de interacción entre el agua de superficie y agua subterránea.*

Se han descubierto más de 5.000 especies propias de los medios subterráneos, número que aumenta de año en año

Así, el anfípodo *Niphargus* puede ayunar más de cuatro meses sin que su supervivencia se vea afectada. Resiste también la falta de oxígeno, utilizando unas vías metabólicas muy eficaces (fermentación acoplada del glicógeno y de los aminoácidos), que permiten la síntesis de ATP (adenosinatrifosfato) en ausencia de oxígeno. Las características etológicas de estos animales también son especiales. Se trata de organismos poco activos, lo que hace que economicen energía; huyen de la luz, que detectan mediante sus pelos sensoriales, y mantienen un estrecho contacto, a veces vital, con los granos de sedimentos (tigmotactismo).

Las comunidades intersticiales no se reparten de manera aleatoria en los sedimentos. Las modificaciones de los factores ambientales según la profundidad, así como la posibilidad que tienen los animales epigeos de vivir, al menos temporalmente, en medio subterráneo inducen un gradiente vertical de distribución, marcado por cambios cualitativos (número total de especies; número de especies hipogeas) y cuantitativos (número de individuos por especie) de las comunidades. Generalmente, este gradiente depende del concepto de estabilidad del medio. Por tanto, es variable en el espacio y en el tiempo. Por ejemplo, en la llanura aluvial del Ródano, las especies

UN ACUÍFERO es un cuerpo de rocas permeables que contiene una zona saturada suficientemente conductora de agua subterránea para permitir el paso de una capa de agua.

(3) L. Botosaneanu, *Stygofauna mundi*, Leiden, 1986.

estigobias van siendo más numerosas y abundantes cuanto más alejadas están del canal principal del río. Por otra parte, aparecen en niveles cada vez más próximos a la superficie de los sedimentos. Así, los brazos más alejados —y, por tanto, los menos influidos por las crecidas— albergan, a partir de 50 centímetros bajo la superficie de los sedimentos, abundantes poblaciones de *Microcharon reginae* y de *Salentinella juberthiae*, que se encuentran generalmente en el canal principal del río a varios metros de profundidad.

¿Huyeron estos organismos de las perturbaciones de la superficie o bien colonizaron este medio durante las fases de estabilidad?

Estos gradientes se caracterizan por variaciones intraanuales relacionadas con el ritmo de las crecidas. Cuando aumenta el caudal, los organismos hacen unos movimientos verticales que no se sabe sin son activos (huyen a causa de la inestabilidad del sustrato) o pasivos (son arrastrados por las aguas de infiltración). Así, inmediatamente después de una crecida, muchas especies epigeas que viven normalmente en el fondo del lecho se encuentran en gran cantidad en el interior de los sedimentos. Siguiendo un movimiento análogo, las especies estigobias se desplazan a zonas todavía más profundas de los aluviones. Luego, durante el estiaje, vuelven a las zonas más cercanas a la superficie de sedimentos (a veces, menos de 50 centímetros de profundidad) que se han vuelto más estables, mientras que una gran parte de la fauna que vivía en la capa más superficial de los sedimentos desaparece, sin duda para volver al agua libre del río.

La observación de estos movimientos ha hecho que ciertos autores atribuyan a la zona subfluvial (llamada *hiporreica*) una función de refugio para una parte de la fauna del río durante los periodos de perturbaciones. Esta posibilidad de refugio depende, sin embargo, de la capacidad de acogida del sustrato (espesor de los aluviones, tamaño de los intersticios). Las primeras fases larvarias se instalan preferentemente en estos sedimentos, que se caracterizan por un hidrodinamismo y una presión biótica (predación, competición) más débil que la de superficie. Por tanto, esta zona hiporreica se considera como un lugar probable de crianza para muchos de los organismos que pueblan el lecho del río. Debido a esta función protectora, participa en el mantenimiento de la riqueza de la fauna de los invertebrados del río. El avance de los conocimientos sobre la biología de los organismos subterráneos ha permitido formular varios modelos explicativos de su historia y su evolución.

Uno de estos debates trata del origen de la fauna subterránea y el modo de colonización de este medio, mal oxigenado y pobre en recursos energéticos a causa de la falta de vegetación. Durante los años 1950 a 1960, era una zona considerada como *medio de refugio* para los animales de superficie[4] que habrían huido de unas condiciones ambientales difíciles producidas por los cambios climáticos (glaciaciones, crisis de salinidad en medio marino, etc.).

Este modelo llamado *refugio* explicaría fenómenos como la presencia en medio subterráneo de una sola especie perteneciente a un grupo que se habría diversificado mucho en superficie, o la existencia de organismos rarísimos repartidos en zonas geográficas restringidas (especiación). Es el caso del crustáceo ostracodo *Phreatocandona motasi* o del copépodo harpacticoide *Anthrocamptus catherinae*.

A finales de los años 1980, Raymond Rouch (del laboratorio subterráneo del CNRS de Moulis, en el departamento de Ariège) y Dan Danielopol (del Instituto de Limnología de Mondsee, en Austria) propusieron un modelo alternativo llamado de *colonización activa*.[5] Según esta hipótesis, tánto algunas especies preadaptadas a condiciones restrictivas como ciertos organismos generalistas y, por lo tanto, ecológicamente poco exigentes, habrían colonizado activamente el medio subterráneo durante periodos de estabilidad climática, valiéndose de muchas zonas de contacto establecidas entre las aguas de superficie y las aguas subterráneas.

Este modelo de *colonización activa* explica la aparición rápida de especies estigobias en medios subterráneos de nueva creación (islas volcánicas recientes) o su presencia en zonas geográficas que habían escapado a los cambios climáticos recientes (África Ecuatorial). Nicole Coineau (laboratorio Arago, de la Universidad París-VI, de Banyuls-sur-Mer) y Claude Boutin (laboratorio de hidrología de la universidad Paul-Sabatier, de Toulouse) propusieron un tercer modelo que une los dos anteriores. Los animales acuáticos habrían colonizado activamente el medio subterráneo que estaba en contacto con su medio de origen; luego, habrían quedado aislados pasivamente en este nuevo hábitat durante crisis climáticas destructoras del medio de superficie (regresiones marinas). Esta colonización en dos fases explicaría la presencia en las aguas subterráneas, y a lo largo de antiguas riberas de mares hoy desaparecidos, de animales de origen marino.[6]

Estos dos últimos modelos, que insisten en la colonización activa, confieren a la diversidad biológica del sistema subterráneo un dinamismo que hasta hace poco no se les había reconocido. Todavía hoy, existen organismos que colonizan los sedimentos de los grandes ríos: en las zonas situadas en contacto con las aguas superficiales y con las aguas subterráneas, hay, asociadas a las especies estigobias, muchísimas formas de superficie. Considerados durante mucho tiempo como elementos exógenos al medio subterráneo (estigoxenos), en la actualidad son tenidos como componentes activos del poblamiento intersticial (estigófilos) y a veces incluso como excelentes colonizadores potenciales.

El hecho de que la zona subterránea se considere ahora como un verdadero sistema biológico ha permitido integrar los enfoques biológico y ecológico en los puntos de vista hidrogeológicos normalmente admitidos en el estudio de este medio. Ello ha dado lugar al nacimiento de una nueva disciplina, la ecología subterránea, que ha modificado profundamente la percepción de los *hidrosistemas fluviales* a los que ha integrado la dimensión vertical.

El papel del mundo subterráneo en el funcionamiento general de la biosfera está todavía por descubrir

La biodiversidad subterránea no es solamente un conjunto de recursos biológicos y genéticos, sino que, además, tiene un papel regulador al intervenir también en el funcionamiento energético de los grandes ríos y en la calidad de los recursos hidráulicos. Las investigaciones actuales se interesan cada vez más por los procesos que se desarrollan en la interfaz entre agua superficial y agua subterránea. La misión de esta interfaz en la descomposición de la materia orgánica que circula por los ríos o en la protección de los acuíferos está todavía por descubrir. Lo mismo puede decirse de la función de las poblaciones microbianas que se desarrollan en la superficie de las gravas y que contribuyen a la inmovilización de los contaminantes (por insolubilización y bioprecipitación de los metales pesados) y a la protección de las reservas de agua potable para las generaciones futuras.

J.G., P.M., M.-J. D.-O. ■

(4) L. Botosaneanu y J.R. Holsinger, *Stygologia*, 6 *(1)*, 11-39, 1987.
(5) R. Rouch y D. Danielopol, *Stygollogia*, 3/4, 345-372, 1987.
(6) C. Boutin y N. Coineau, *Revue de micropaléontologie*, 33, 3-4, 303-322, 1990.

Para más información

■ R. Ginet y V. Decou, *Initiation à la biologie et à l'écologie souterraines*, Delarge, París, 1977.

■ J. Gibert, D.L. Danielopol y J. Stanford, *Ground Water Ecology*, Academic Press, San Diego, 1994.

LA REBELIÓN DE LOS ÁNGELES DE FREGE

El fantasma en la máquina de Turing o los tres cuerpos del matemático

Bruno Latour

BRUNO LATOUR
Escuela Nacional Superior de Minas de París.
latour@csi.ensmp.fr

Al dar cuerpo al operador semiótico encargado por los matemáticos de hacer todo el trabajo de cálculo, el ordenador, según Brian Rotman, modifica radicalmente tanto el concepto de lo ideal como de lo infinito.

¡Era inevitable! A fuerza de confiar a los ordenadores una parte cada vez más importante del cálculo, un día tenían que acabar reivindicando un lugar en la teoría matemática misma. Los esclavos iban a rebelarse. Cansados de ser considerados como simples herramientas, simples medios, iban a exigir ocupar el lugar de los maestros. Es lo que explica un librito brillante cuyo título ya es todo un programa: Ad infinitum. *El fantasma en la máquina de Turing o cómo expulsar a Dios de las matamáticas para poner en su lugar el cuerpo del matemático* (o más bien, como vamos a ver, «los cuerpos» de los matemáticos, puesto que justamente tienen varios, y ahí está toda la gracia de la historia).(1)

El autor, matemático inglés exiliado a Memphis, Tennessee, en Estados Unidos, ya había escrito un libro sorprendente(2) en el que aplicaba la teoría semiótica anglosajona al análisis del trabajo proporcionado por el signo «0». Esta vez se interesa por el «etc.» y por los puntos suspensivos «...», que nos permiten decir, sin ver ninguna dificultad en ello, «y así sucesivamente». Hace mucho tiempo que la semiótica, o más bien la teoría del texto, se ocupaba de las matemáticas. Jacques Derrida, hace ya treinta años, intentó captar en la geometría la materialidad del texto. Más recientemente, Michel Serres, en un texto magnífico, había demostrado cómo cambiaba de sentido la naturaleza del cálculo con la rematerialización hecha posible por el instrumento, el texto, el diagrama, el esquema y finalmente la calculadora mecánica.(3) En este nuevo libro, creo que Rotman va mucho más lejos, ya que intenta describir, en los textos matemáticos mismos, el tipo de trabajo al que se llama «abstraer», «idealizar». La genialidad de esta obra reside en que, para calificar el trabajo del matemático, no utiliza nunca el lenguaje mismo de la abstracción. Sin embargo, no se trata de un libro sobre la «vida social» de los matemáticos, sobre sus intereses económicos, o sobre su papel político. Se permanece, del principio hasta el final, en las matemáticas. Incluso llega a proponer, en el capítulo 5, una nueva definición de número que apunta desmentir la célebre frase de Kronecker: «Dios ha creado los números enteros, todo lo demás es obra del hombre».

No puedo juzgar la originalidad de esta empresa de fundación de una «aritmética no euclidiana», pero el resto del libro proporciona un excelente terreno de estudio a los historiadores,(4) antropólogos y semióticos de las matemáticas —y quizá también a los matemáticos turbados por la agitación que la utilización del ordenador introduce en la teoría del cálculo—. Rotman propone, en efecto, triplicar el cuerpo de los matemáticos: en primer lugar está la Persona, el matemático (más raramente la matemática) en carne y hueso, rodeado de colegas, trabajando en instituciones, escribiendo en revistas, gesticulando frente a su laboratorio plano —la pizarra— según la afortunada expresión de Livingstone.(5) Luego está el Sujeto delegado en el texto y reducido a un esqueleto que da órdenes, se expresa en imperativo («sea AB una recta...»), exhorta al lector a llevar a cabo operaciones («tómese», «considérese»). Todos los marcadores carnales desaparecen a la hora de pasar de la Persona al Sujeto. Hasta aquí, nada de original. Todo cambia cuando Rotman introduce en escena (o más bien sigue la puesta en escena matemática) un tercer personaje, servil, olvidado, menospreciado: el Agente. Es él quien en la práctica recibe del Sujeto el encargo de prolongar los cálculos, de pasar al límite, de continuar indefinidamente las operaciones. Desde esta óptica, un cálculo se convierte en «una apuesta sobre el futuro: si [el Agente] efectúa determinadas operaciones, el resultado será el anunciado [por el Sujeto]».

Y es ahí donde todo se complica. En efecto, el Agente encargado por el Sujeto de hacer en la práctica los cálculos a partir de la única conminación «y así sucesivamente», tiene que hacerlo sin dificultad, sin sudor, sin medios y sin coste. Lo que nosotros llamamos «idealizar», «pasar al límite» no designa solamente el paso de la Persona del matemático al Sujeto del texto matemático, sino sobre todo el paso del Sujeto dueño al Agente esclavo. El primer paso pierde todos los marcadores que permitían situar al matemático; el segundo todos los marcadores que permiten darle sentido a una operación. Se tiene que comprender que Rotman no pretende en absoluto fiscalizar la aritmética, darle artificialmente un cuerpo buceando en las prácticas cotidianas, o reduciendo el cálculo a un juego con chinitas, a la manera de J.S. Mill.(6) Precisamente, respeta en los matemáticos el trabajo original de abstracción, pero lo califica sin recurrir a las tres tradiciones del platonismo, del intuicionismo y del formalismo. Así, la primera solamente se interesa por el Agente, la segunda por la Persona y la tercera por el Sujeto. Rotman quiere considerar a la vez «los tres cuerpos del matemático», como Kantorowicz «los dos cuerpos del rey»...

Este breve resumen, que no hace justicia ni a la profundidad ni a la precisión del argumento, permite a pesar de todo comprender el impacto fulminante del ordenador en la concepción de lo ideal y lo teórico. En efecto, por primera vez en la historia, el Agente menospreciado encargado de hacer los cálculos sin fatiga y sin gasto de energía se pone a reclamar para funcionar gigabytes, tomas de corriente, ventiladores y miles de millones de pesetas. A la aristocrática orden del Sujeto «y así sucesivamente» el Agente replica a partir de ahora: «¿Cuántos milisegundos? ¿cuántas cifras después de la coma? ¿cuántos dólares?». En vez del lápiz que parece no costar nada exige superordenadores. A fuerza de hablar de «tecnologías intelectuales» se ha acabado por invertir el sentido de los adjetivos y hacer de la inteligencia una práctica.(7) «La logística contemporánea basada en la propiedad que el cálculo es una parte del mundo físico al mismo nivel que las montañas de la Luna, que tanto le costaba hacer evidentes a Galileo, no puede sino introducir en el mundo la fisicalidad del que hace las cuentas, del esclavo delegado por el Sujeto en la escena matemática.» En este libro magnífico, Rotman hace con la diferencia entre lo abstracto y lo concreto lo mismo que hizo Galileo con la diferencia entre el mundo sublunar y el mundo incorruptible de las esferas. Aunque quizá fuerza el paralelismo, proporciona a la antropología del formalismo el más prometedor punto de partida.

B.L. ■

(1) Brian Rotman, Ad Infinitum. *The Ghost in Turing Machine. Taking God out of Mathematics and Putting the Body Back In*, Stanford University Press, Stanford, 1993.

(2) Brian Rotman, *Signifying Nothing. The Semiotics of Zero*, Macmillan, Londres, 1987.

(3) Michel Serres, «Gnomon: les débuts de la géometrie en Grèce», en Michel Serres (director de la obra), *Eléments d'histoire des sciences*, Bordas, París, 63-100, 1989. Véase también su libro *L'Origine de la géométrie*, Flammarion, París, 1993.

(4) Pienso por ejemplo en el artículo ejemplar de Andrew Warwick, «Cambridge Mathematics and Cavendish Physics: Cunningham, Campbell and Eistein's Relativity 1905-1911. Part I: The Uses of Theory», *Studies in History and Philosophy of Science*, vol. 255, 625-656, 1992.

(5) Eric Livingstone, *The Ethnomethodological Foundations of Mathematical Practice*, Routledge, Londres, 1985.

(6) Su solución, desde este punto de vista, es exactamente contraria a la explicación social y materialista de las matemáticas propuesta por David Bloor, *Sciologie de la logique ou les limites de l'epistémologie*, Editions Pandore, París, 1982.

(7) Véase por ejemplo Pierre Lévy, *De la programmation considérée comme un des beaux-arts*, La Découverte, París, 1992.

GENÉTICA

RATONES «KNOCKOUT», ¿ESTÁN DE MODA?

Florence Rosier

El arte y la manera de controlar la expresión de un gen mutado

FLORENCE ROSIER
es periodista científica.

Más de un centenar de equipos de todo el mundo se aplican en desarrollar medios que permitan activar o inactivar a voluntad unos genes determinados y, por tanto, unos tejidos previamente elegidos y en el momento deseado. Hoy, es el ratón. ¿Será mañana el hombre?

El error es instructivo. Este principio también es válido en biología. Algunos investigadores intentan inactivar los genes que desean estudiar, con el fin de hacer que produzcan proteínas erróneas que han perdido su función habitual. A continuación, estudian los efectos de esta inactivación y, por contraste, deducen las funciones de las proteínas normales correspondientes.

Las técnicas de recombinación homóloga* permiten sustituir, en una célula, un gen preciso por una versión de este mismo gen que contiene la mutación que se desea introducir. La aplicación de estas técnicas en el ratón imprime un giro decisivo en los estudios de genética de los mamíferos. En efecto, desde 1989, se sabe cómo inactivar por este medio un gen en células madre embrionarias de ratón (las primera células del embrión, todavía totipotentes, es decir, capaces de originar todos los tejidos del animal).

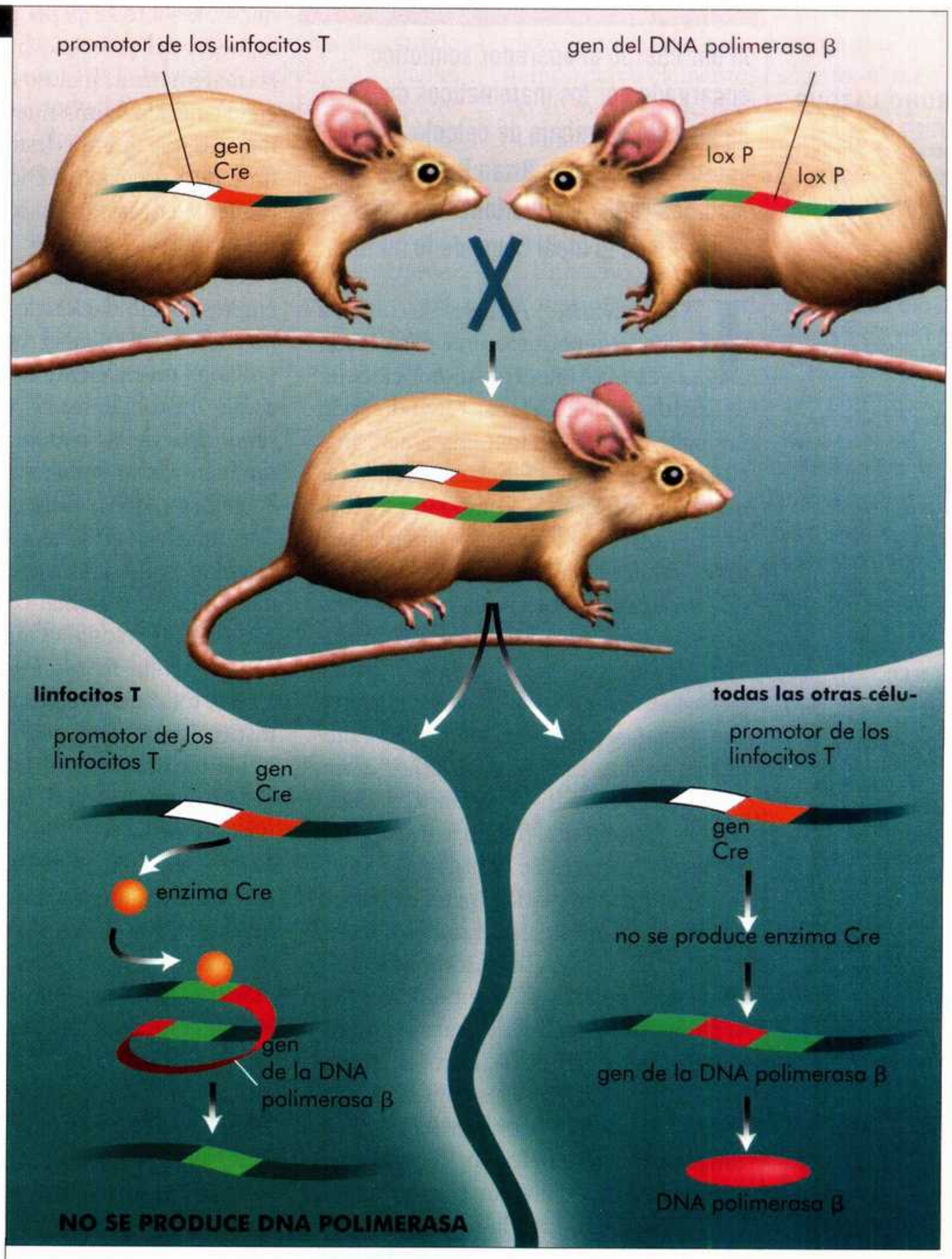
Seguidamente, las células madre son inyectadas en embriones destinados a desarrollarse. Observando las consecuencias de esta inactivación pueden deducirse las funciones normales de este gen *in vivo*. Por ejemplo, en los embriones de ratón que llevan un gen *Otx2* mutado, se comprueba una ausencia completa de las regiones del cerebro anterior y del cerebro medio. El desarrollo se interrumpe muy precozmente.(1)

No es necesario demostrar la eficacia de esta técnica. A principios de 1995, se habían registrado no menos de 263 mutaciones inactivadoras (*knockout*) diferentes, obtenidas en el ratón por recombinación homóloga. En el espacio de algunos años, el ritmo de producción de nuevos ratones *knockout* ha aumentado rápidamente: en 1989, su número era inferior a diez, mientras que en 1994 ya había ascendido, aproximadamente, a 140.(2)

Actualmente, los medios normales utilizados en recombinación homóloga son todavía rudimentarios y, especialmente, no permiten elegir el tejido en el que se expresará la mutación, como tampoco controlar su aparición en el tiempo. En ciertos casos, el gen mutado provoca la muerte precoz de los animales. Por consiguiente, es imposible estudiar sus funciones en el adulto.

Sin embargo, estos defectos están en vías de poder ser evitados gracias a unos métodos de nueva generación basados en sistemas enzimáticos de recombinación del DNA, tomados de un virus o de la levadura.

El pionero de estas nuevas técnicas es el inmunólogo Klaus Rajewsky, de la Universidad de Colonia. Este investigador estudió el papel de un enzima, el DNA polimerasa β,* en la génesis de los linfoci-



Para inactivar un gen
en un solo tipo de célula, K. Rajewsky introduce, en el genoma de células madre embrionarias de ratón, dos puestos loxP que encuadran el gen a inactivar (gen β). Luego, inyecta estas células madre en embriones de ratón y cruza los animales procedentes de tales embriones. Todas las células de los ratones así obtenidos contienen el gen β flanqueado por dos puestos loxP. En una segunda etapa, cruza estos ratones con otra cepa que produce un enzima (Cre) capaz de provocar la excisión de cualquier fragmento de DNA situado entre estos dos loxP, pero cuyo el gen se halla bajo el control de un promotor específico de los linfocitos T. En la nueva cepa, el enzima Cre sólo se produce en estos linfocitos y provoca la excisión del gen β que, por tanto, está inactivado. En todas las demás células, el gen β sigue siendo funcional.

RECOMBINACIÓN HOMÓLOGA intercambio de hebras de DNA que se produce entre dos moléculas llamadas homólogas, es decir, moléculas cuyas hebras son complementarias. La recombinación homóloga es un fenómeno natural que fue descubierto en las células sexuales de los organismos diploides (aquellos que tienen un doble lote de cromosomas), desde la mosca hasta el hombre. Los biólogos han conseguido aprovechar este fenómeno para sustituir, en células en cultivo, un determinado gen por una versión mutada.

DNA POLIMERASA β uno de los enzimas que catalizan la polimerización del DNA por adición de nucleótidos complementarios de los de un DNA de hebra simple. El DNA polimerasa β está especializada en la reparación del DNA.

tos B y T del sistema inmunitario. Este enzima es vital para el desarrollo del embrión: los ratones *knockout* que llevan un gen del DNA polimerasa β deficiente mueren sistemáticamente antes de que sus linfocitos B y T se desarrollen. Rajewsky consiguió inactivar este gen únicamente en los linfocitos T. El método que ideó es aplicable, en el ratón, a cualquier gen que se desee inactivar en un determinado tejido.[3]

Para obtener ratones *knockout* estándar, se inactiva, por recombinación homóloga, un gen determinado en células madre embrionarias en cultivo. A continuación, estas células se inyectan en embriones de ratón, donde pueden diferenciarse en cualquier tipo de células. Los animales fruto de esta manipulación se cruzan: aquellos cuyas células germinales (óvulos y espermatozoides) derivan de las células madre modificadas transmiten el gen inactivado a su descendencia.

Para crear ratones con un gen que solamente esté inactivado en ciertos tejidos, hay que mutar este gen no en las células madre, sino más tarde, en células del embrión en desarrollo o incluso del adulto. Para ello, Rajewsky explotó una cepa de ratones obtenida en el laboratorio de Jamey Marth, de Vancouver. El genoma de estos ratones había sido manipulado de manera que hacía producir, únicamente a los linfocitos T, un enzima tomado de un virus de bacteria (el bacteriófago P1): la recombinasa *Cre*. Este enzima es capaz de provocar la excisión de los fragmentos de DNA situados entre dos secuencias especiales de DNA: los puestos «lox P», que normalmente se encuentran en el genoma del fago (pero no en el del ratón).

Por lo tanto, en una primera etapa, Rajewsky manipuló el genoma de células madre embrionarias de ratón de manera que introdujo en ellas, por recombinación homóloga, dos puestos lox P que encuadran el gen a inactivar; es decir, el de la DNA polimerasa β (fig. 1). Luego, inyectando estas células madre en embriones de ratón y cruzando entre sí los animales procedentes de estos embriones, obtuvo ratones en los cuales todas las células contienen el gen de la DNA polimerasa β, encuadrado por dos puestos «lox P». Estos animales son normales, ya que la presencia de los puestos lox P no les impide en absoluto producir una DNA polimerasa funcional.

Así, cruzando sus ratones «lox P» con los ratones de Vancouver productores de recombinasa *Cre*, Rajewsky obtuvo ratones en los cuales el enzima *Cre*, producido únicamente en los linfocitos T, provoca la excisión del gen de la DNA polimerasa β. En todas las demás células, el gen de la DNA polimerasa β sigue siendo activo. En esta nueva cepa, el gen de la DNA polimerasa β solamente está inactivado en los linfocitos T. Sin embargo, esta inactivación no obstaculiza el desarrollo de los linfocitos.

Quedaba demostrado que es posible inactivar un gen en un solo tipo de célula. En principio, la técnica es aplicable a cualquier gen.

¿Cómo inducir, en el momento elegido, la expresión de un gen mutado *in vivo* en las células elegidas?

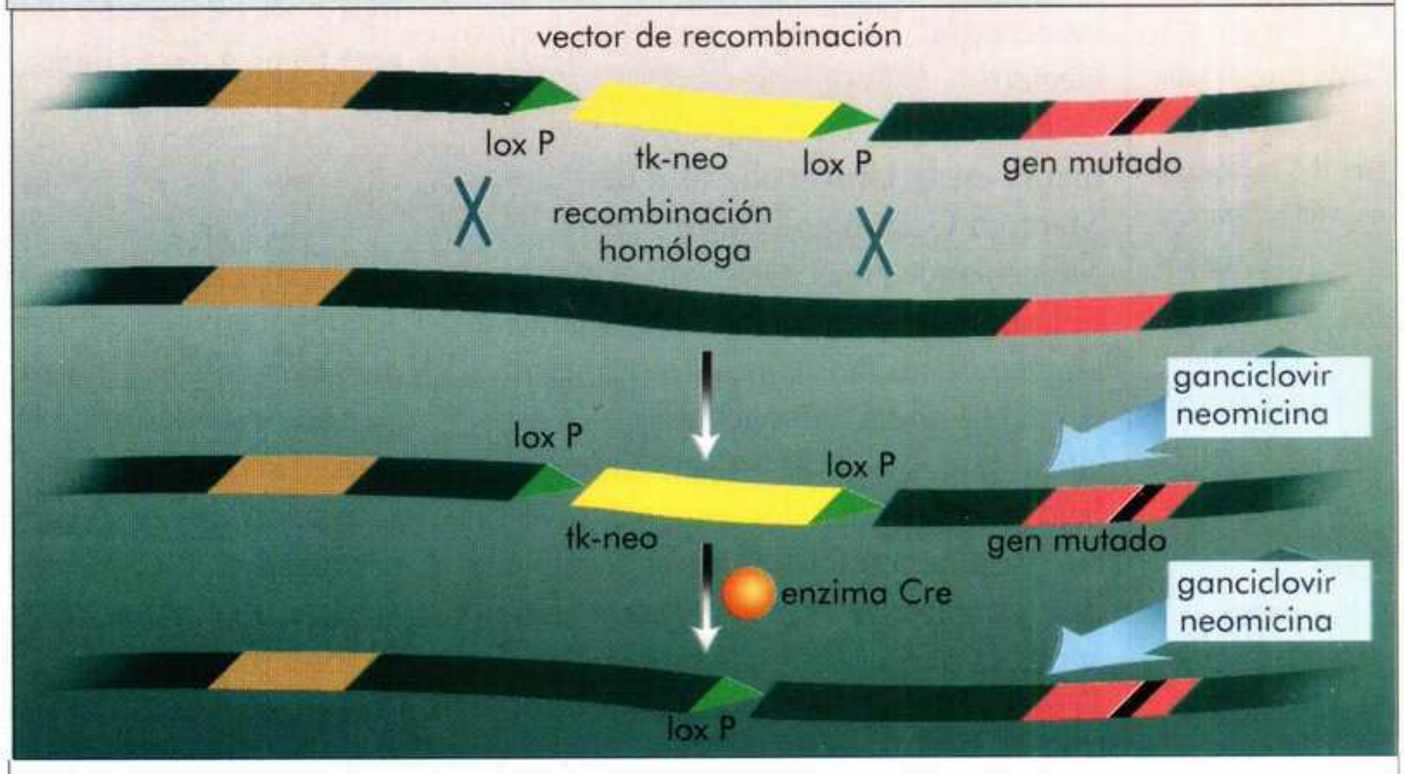
También permite crear mutaciones puntuales y precisas, libres de los marcadores utilizados habitualmente para seleccionar las raras células en las que se produce la recombinación buscada. Porque la introducción de marcadores de selección, dentro o en las proximidades de los genes a estudiar, es susceptible de falsear la interpretación de los resultados.

Tradicionalmente, estos marcadores son de dos tipos. En primer lugar, genes de selección positiva, como el de resistencia a la neomicina (gen *neo*), que es el utilizado con más frecuencia. En caso de recombinación homóloga, las células madre en las que el gen está integrado se hacen resistentes a la neomicina, lo que permite seleccionarlas en presencia de neomicina. Hay también unos genes llamados de selección negativa, como el de la timidina

(1) D. Acampora *et al.*, *Development*, *121*, 3.279, 1995.
(2) E.P. Brandon, R.L. Idzerda y G.S. McKnight, *Current Biology*, 5, nº 6, 625, 5; nº 7, 758, 5; nº 8, 873, 1995.
(3) H. Gu *et al.*, *Science*, 265, 103, 1994.

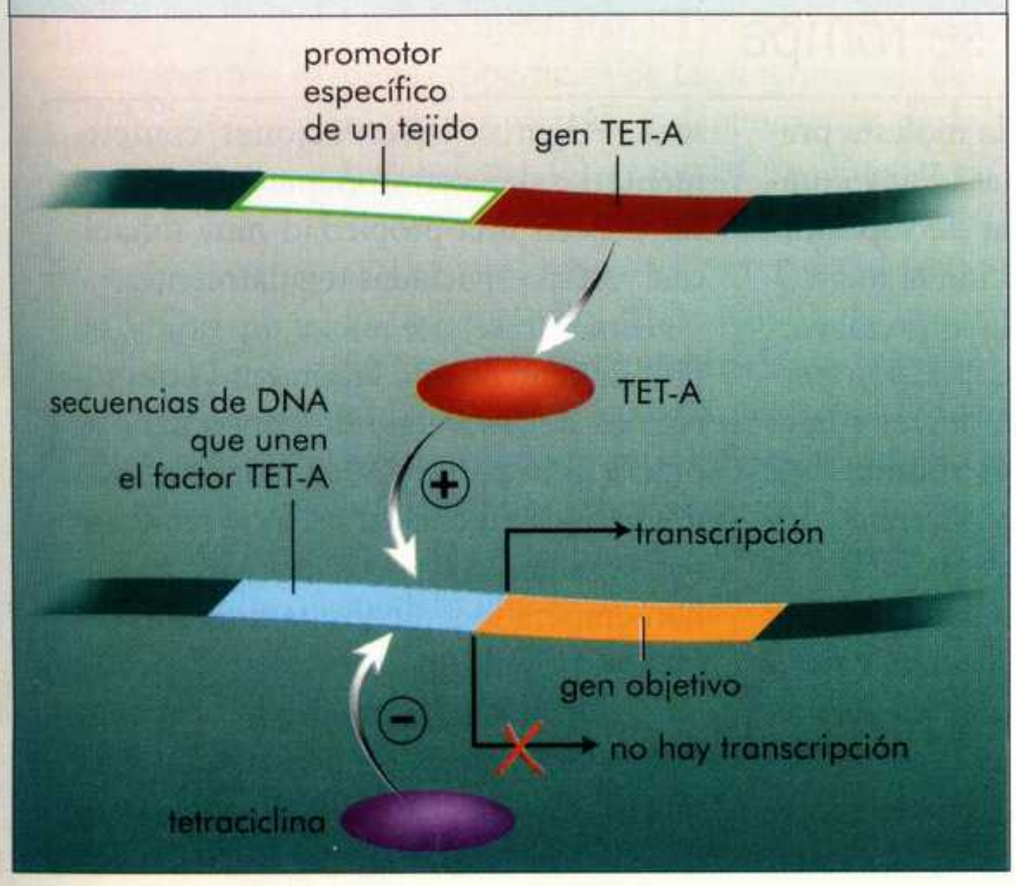
HACER MUTACIONES PRECISAS

Para crear mutaciones finas y carentes de marcadores de selección en células madre embrionarias, se procede en dos etapas. Primero, se construye un vector de recombinación en el que los marcadores de selección (los genes *tk* y *neo*) están rodeados por dos puestos lox P y colocados al lado del gen mutado que será el que sustituya al gen normal (arriba). Cuando este vector se recombina con el gen normal, introduce los marcadores de selección encuadrados por los puestos lox P, al lado del gen mutado (en el centro). Se seleccionan entonces las células madre recombinantes en presencia de neomicina, que mata las células no recombinantes.
En una segunda etapa, se trata estas células madre con el enzima *Cre*, el cual provoca la excisión de la región del DNA situada entre los puestos lox P, con lo que elimina los dos marcadores de selección y sólo deja el gen mutado con un único puesto lox P (abajo). Las células que han sufrido este último proceso son seleccionadas en presencia de ganciclovir; como han perdido el gen *tk*, son resistentes a esta molécula.



CONTROLAR EN EL TIEMPO Y EN EL ESPACIO

Para controlar la expresión de un gen a la vez en el tiempo y en el espacio, se puede utilizar un antibiótico, la tetraciclina, que se une a secuencias de DNA normalmente reconocidas por un factor que activa la transcripción: la proteína TET-A. La presencia de la tetraciclina impide que este factor actúe y que, por tanto, active el gen que se halla bajo el control de aquellas secuencias de DNA.
Una de las estrategias posibles, todavía en fase de experimentación, consiste en producir un ratón que lleve, a la vez, el gen del factor TET-A, bajo el control de un promotor específico del tejido escogido, y el gen que se desea inactivar, bajo el control de las secuencias de DNA que unen este factor TET-A. En ausencia de tetraciclina, este gen es activado por el factor TET-A producido en el tejido que se ha elegido. Pero, cuando se inyecta tetraciclina al animal, el antibiótico se une a las secuencias de DNA normalmente reconocidas por TET-A e inactiva el gen-objetivo.



cinasa (un enzima que mata las células en presencia de un antivírico, el ganciclovir). El sistema Cre-lox P presenta el interés de poder eliminar todos estos marcadores de selección, al mismo tiempo que se introduce la mutación elegida en las células madre embrionarias de ratón. Se procede entonces en dos etapas, que se describen en el recuadro «Hacer mutaciones precisas». ¿Qué debe hacerse para controlar en el tiempo la expresión del gen estudiad; es decir, para inducir la expresión de un gen mutado *in vivo* no solamente en las células deseadas, sino también en el momento elegido?

El equipo de Hermann Bujard, actualmente en la Universidad de Berkeley, y Manfred Gossen, del Centro de Biología Molecular de Heidelberg, han experimentado una estrategia elegante. Recurre al empleo de un antibiótico, la tetraciclina, la cual se une a secuencias de DNA específicas para inactivar un gen que se halla bajo el control de tales secuencias.[4,5,6] En ausencia de tetraciclina, estas secuencias de DNA son reconocidas por un factor que activa la transcripción, la proteína TET-A. Pero la presencia de tetraciclina inhibe este factor, impidiendo así la activación del gen en cuestión.

Para controlar en el tiempo y en los tejidos elegidos la expresión de un gen mutado, Bujard y Gossen intentan producir un ratón transgénico que lleva tanto el gen del factor TET-A, que se halla bajo el control de un promotor específico del tejido escogido, como el gen a inactivar, que se halla bajo el control de las secuencias de DNA que unen este factor TET-A (recuadro «Controlar en el tiempo y en el espacio»). En estos ratones, el factor TET-A solamente se producirá en el tejido escogido: allí, activará el gen previsto, al menos en ausencia de tetraciclina. Esta sustancia se inyectará al animal en el momento que se haya elegido: entonces, el antibiótico deberá unirse a las secuencias de DNA normalmente reconocidas por el factor TET-A y, por consiguiente, inactivar el gen-objetivo.

Quizás algún día será posible utilizar esta técnica para eliminar, en el hombre, células infectadas por un virus

De las estrategias que aquí se presentan, existen numerosas variantes. Por ejemplo, en vez del sistema Cre-lox P, puede explotarse un sistema de recombinación procedente de la levadura. Otra variante: para controlar en el tiempo la activación de un gen, Thomas Lamonerie, del equipo CNRS de Philippe Brûlet, del Institut Pasteur, utiliza una hormona de insecto, la ecdisona, que en el ratón no existe en estado natural. El principio consiste en activar el gen-objetivo en el momento en que al ratón se le inyecta la hormona. Entonces, ésta se une a un receptor citoplásmico que migra al núcleo, donde se fija a una secuencia de DNA para activar aquel gen.

Pero, una vez más, ha sido el equipo de Rajewsky el que ha ofrecido la primera demostración efectiva de que, en el ratón, es posible controlar en el tiempo la expresión de un gen. Los investigadores de este equipo han conseguido inactivar el gen de la DNA polimerasa β en el momento elegido e *in vivo*.[7] El método consiste en obtener ratones que lleven el gen de la recombinasa *Cre*, que se halla bajo el control de un promotor, que únicamente activa este gen en presencia de interferón. Por tanto, en tiempo normal, el gen del enzima *Cre* permanece silencioso.

Luego, los investigadores cruzaron estos ratones con otros cuyo gen de la DNA polimerasa β se encuentra entre dos puestos lox P. De este modo, han conseguido animales en los cuales inactivan el gen de la DNA polimerasa β, simplemente inyectándoles interferón. Esta sustancia activa entonces el gen de la recombinasa *Cre*, la cual, a su vez, provoca la excisión del gen de la polimerasa entre dos puestos lox P. Por el momento, sin embargo, este método no permite elegir los tejidos en los que el gen queda inactivado.

Dentro de algunos años, es probable que estos procesos, por los que se interesan más de un centenar de equipos de todo el mundo,[8,9] consigan el objetivo que pretenden: llegar a expresar, a voluntad, cualquier tipo de gen, cualquier tipo de mutación *in vivo*, en células elegidas y en el momento deseado. Esto permitirá profundizar de manera decisiva en el estudio de la función de los genes en el ratón. A largo plazo, cabe esperar también controlar la activación de genes en células humanas (células madre de la piel, del sistema hematopoyético, células nerviosas, etc.) tomadas y manipuladas *in vitro* para, luego, ser reinyectadas al paciente.

F.R. ■

(4) M. Mayford, T. Abel y E.R. Kandel, *Current Biology*, 5, 141, 1995.
(5) M. Barinaga, *Science*, 265, 26, 1994.
(6) M. Gossen *et al.*, *Science*, 268, 1.766, 1995.
(7) R. Kühn *et al.*, *Science*, 269, 1.427, 1995.
(8) S. Viville, *Médecine/sciences*, *11*, nº 5, 735, mayo, 1995.
(9) C. Babinet, *Médecine/sciences*, *11*, nº 8, 1.154, agosto, 1995.

FRACTURAS BIEN ORDENADAS

Catherine Allain y François Parisse

El agua se evapora, la mezcla se solidifica... y se rompe

CATHERINE ALLAIN Y FRANÇOIS PARISSE, Laboratorio FAST (Fluides-Automatique-Systèmes Thermiques), campus universitario de Orsay.

Cuando una suspensión se seca, se solidifica. Es entonces cuando aparecen fracturas. Pero las fisuras no se producen en cualquier parte, sino que, a veces, forman estructuras de una gran regularidad. ¿Por qué?

Nuestras investigaciones sobre este fenómeno nacieron de una simple observación. Hace unos cuatro años, estábamos estudiando los derrames de suspensiones de sílice concentradas. A pesar del cuidado que tuvimos en la preparación de las muestras, a menudo constatábamos la molesta presencia de unas laminillas. Para comprender su origen y tratar de suprimirlas, hicimos una observación al microscopio. Tuvimos entonces la sorpresa, partiendo de una gota de suspensión perfectamente transparente, de ver cómo, después de unos cuantos minutos, se formaban grandes líneas paralelas. En realidad, estábamos presenciando la formación de fracturas inducidas por el secado de la suspensión, la cual, bajo el efecto de la evaporación del disolvente, se concentra, se solidifica y se rompe. Nuestras laminillas eran, simplemente, pequeños fragmentos de suspensión ya seca. Algunas observaciones complementarias demostraron que estas fracturas poseen una propiedad muy inhabitual: están espaciadas regularmente.[1]

¿Era interesante iniciar un estudio en profundidad de este fenómeno? Los problemas de fracturas, de consecuencias prácticas importantes, se han estudiado desde hace muchos años. Pero recientemente, algunos equipos de investigación han empezado a reconsiderar estos problemas de una manera no tradicional. Para tratar de comprender los mecanismos de formación de las fracturas y su propagación, se han utilizado nuevos enfoques, derivados de la física de los

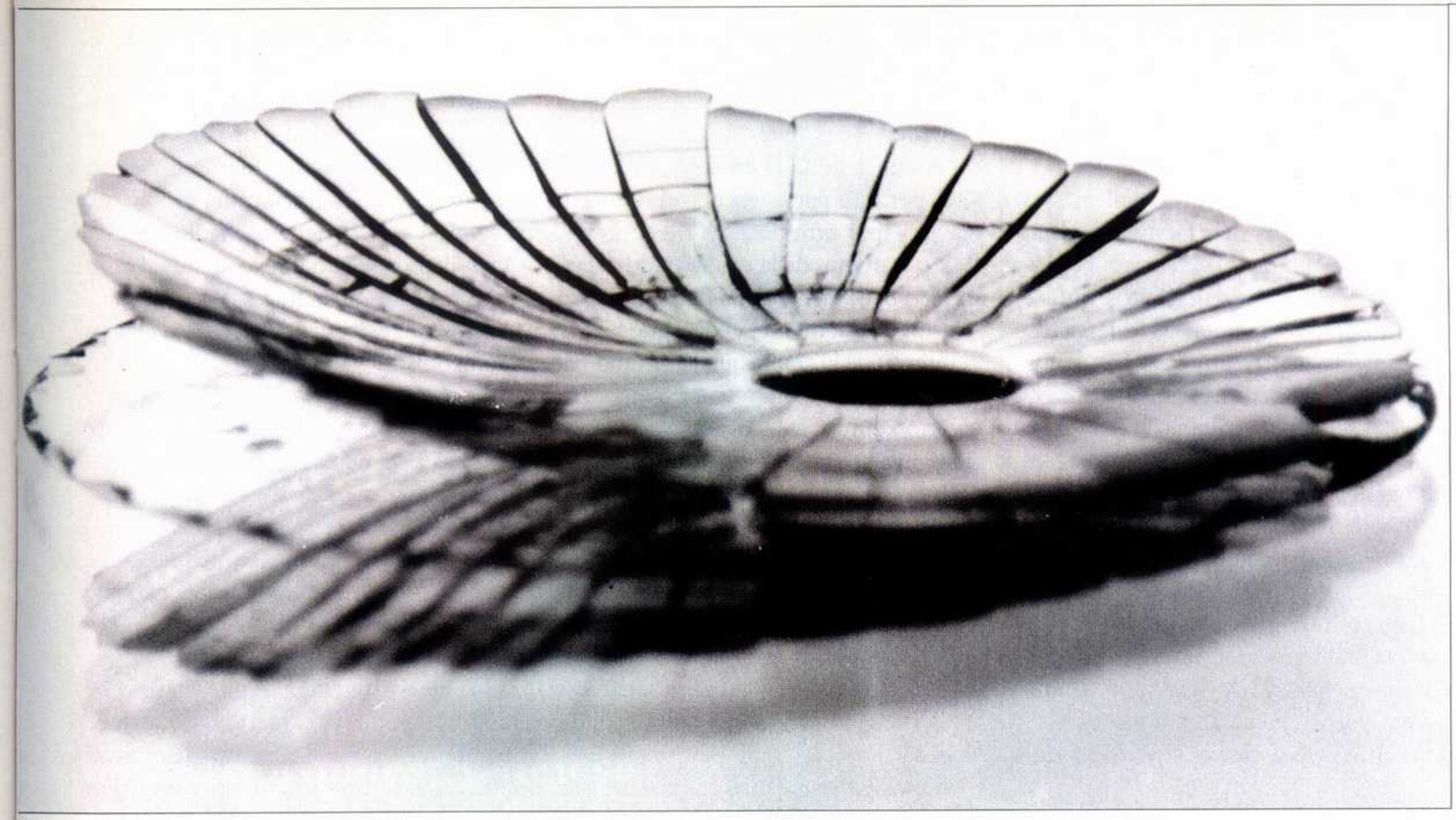


Figura 1. *Una «flor» formada por secado de una gota de suspensión coloidal concentrada, depositada sobre una lámina de cristal horizontal. La evaporación del agua ha provocado la formación de un depósito sólido que, bajo el efecto de las tensiones inducidas por el secado, se ha fracturado, despegándose de la lámina y curvándose en forma de corola. (Foto autores.)*

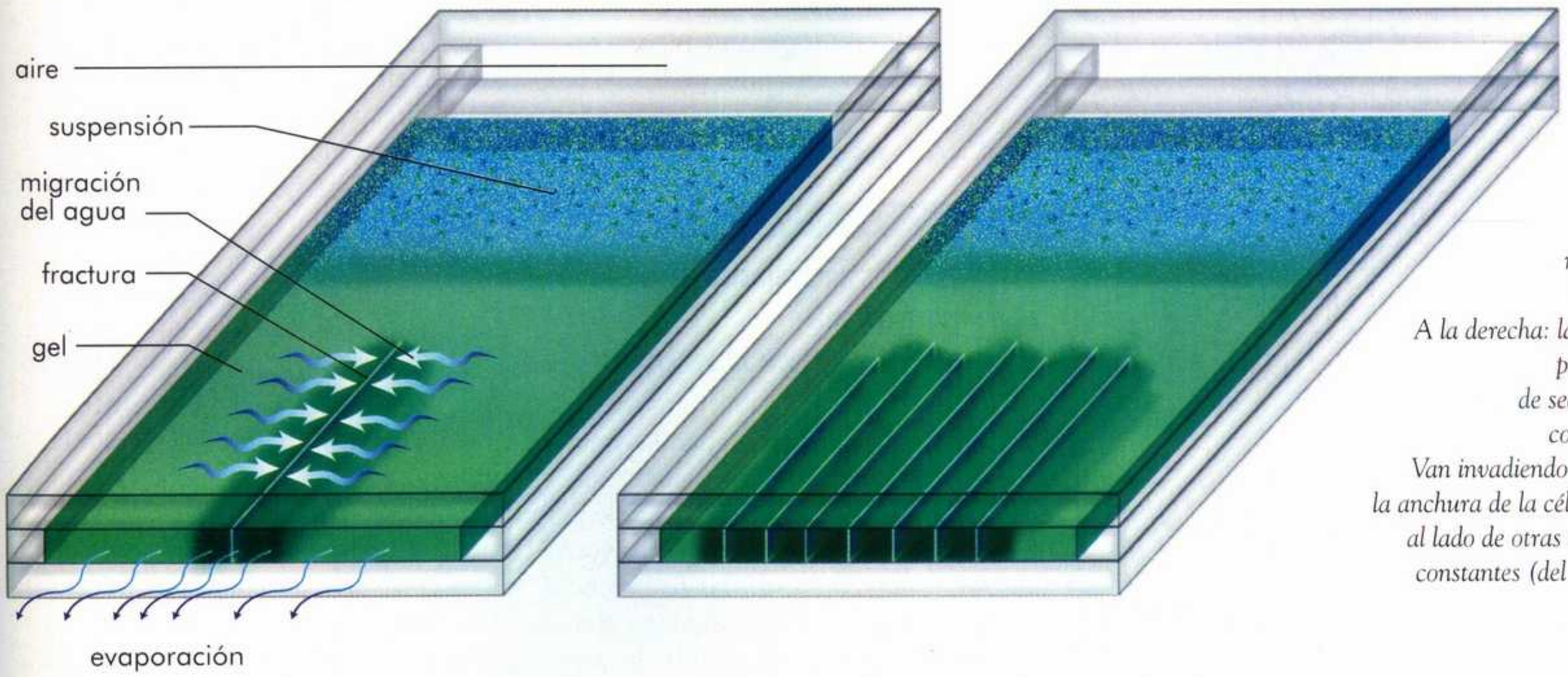


Figura 2. *A la izquierda: representación esquemática de una célula fina utilizada en experimentos de secado, y de los mecanismos inducidos por la evaporación. A la derecha: las fracturas sucesivas, paralelas a la dirección de secado, están repartidas con mucha regularidad. Van invadiendo progresivamente toda la anchura de la célula, formándose unas al lado de otras a intervalos de tiempo constantes (del orden de un minuto).*

Mundo Científico ha publicado
(I)
«La física del desorden», nº 115, julio, 1991.
(II)
«Los fractales en la rotura de los materiales», nº 116, septiembre, 1991

(1)
F. Parisse, «Étude du séchage d'une suspension de silice dans un milieu confiné», *stage* de licenciatura de la Universidad París-XI.
(2)
H.J. Hermann y S. Roux (eds.), *Statistical models for the fracture of disordered media*, North-Holland, 1990.
(3)
J.C. Charmet *et al.* (eds.), *Disorder and fracture*, Plenum Press, 1990.

medios desordenados[1] y de la física de las inestabilidades[2,3,4,5] (percolación, propagación de un frente, etc.).

La formulación de nuevas preguntas ha sido inevitable. ¿Tiene la rugosidad de las superficies de las fracturas un carácter universal, independiente de la naturaleza del material?[III] ¿Puede el avance de una fisura ser similar a otras situaciones en las que se propaga un frente (por ejemplo, el avance de un fuego forestal o el crecimiento de un cristal)? En este contexto, la regularidad de las fracturas que nosotros descubrimos era, *a priori*, muy interesante para estudiar. Además, disponíamos de un material modelo que se prestaba a experimentos bien controlados.

Las suspensiones coloidales están formadas por partículas sólidas, de diámetro inferior al micrómetro, en suspensión en un líquido, generalmente agua.[6] Es el caso del lodo —una suspensión de partículas de arcilla en agua—, de las pinturas, de los líquidos limpiadores domésticos, etcétera.

Unas estructuras todavía más regulares que las resquebrajaduras de un suelo arcilloso seco

Bajo el efecto de la evaporación, las partículas de la suspensión se acumulan en las proximidades de la superficie libre; de ahí la aparición de una «costra» sólida. Con el tiempo, el líquido continúa evaporándose y el material disminuye de volumen. Si esta retracción no es uniforme, bien porque el material se adhiere a un sustrato, bien a causa de un secado no homogéneo, el material solidificado experimenta unas tensiones mecánicas que pueden resultar suficientemente importantes para provocar fracturas.

Las estructuras trazadas por estas fracturas son de geometrías variadas.

Un ejemplo corriente es el de las resquebrajaduras que aparecen en la superficie del lodo al cabo de algunos días de tiempo seco. En una gota de nuestras suspensiones coloidales de sílice depositada sobre un sólido, el resultado se parece a una flor (fig. 1). Aquí, las tensiones generan varios tipos de fracturas: fracturas radiales regularmente espaciadas que parten del borde de la gota hacia el centro, separando en pétalos la película depositada; algunas fracturas perpendiculares a las primeras; y, finalmente, una fractura en la interfaz entre el sustrato y la gota, que permite a la película solidificada curvarse y adoptar la forma de una corola.

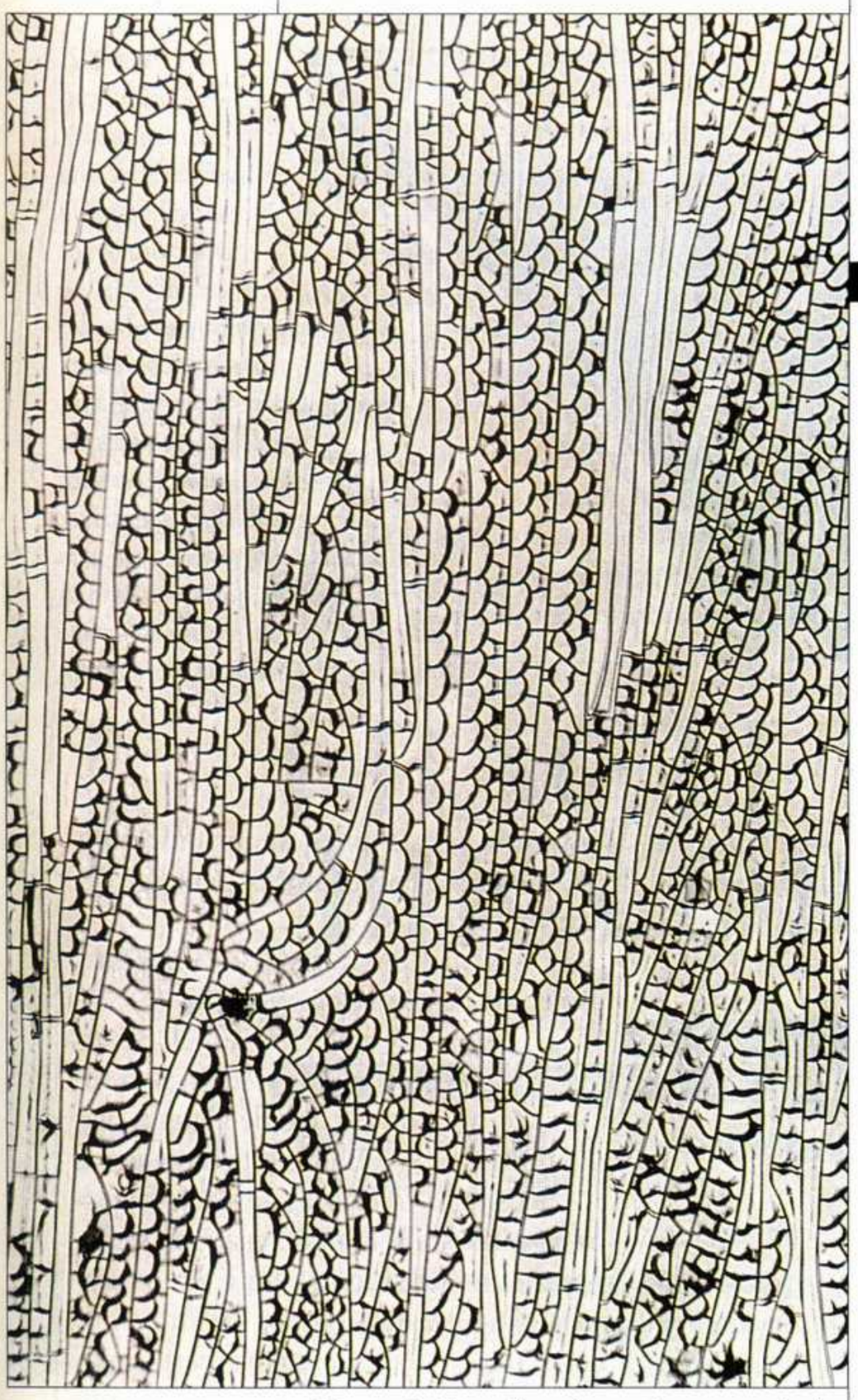
¿Cómo pueden aparecer fracturas regularmente espaciadas? En el caso de la gota, el secado sigue una dirección privilegiada: desde la periferia hacia el centro.[7]

Pero esta geometría radial no es necesariamente la más fácil de analizar desde un punto de vista teórico. Por esto, pensamos en experimentos que se desarrollan en geometrías diferentes, pero en las que también aparece una dirección de secado privilegiada. Es el caso del secado en células finas (fig. 2). Estas células están formadas por dos placas paralelas de vidrio —láminas de microscopio—, separadas a lo largo de sus lados mayores por calces de grosor controlado, comprendido entre 0,01 y 0,1 milímetro. Los dos lados pequeños permanecen abiertos.

Al principio del experimento, la célula está parcialmente llena de una suspensión coloidal concentrada de partículas de sílice en agua (radio de las partículas: aproximadamente 10 nm; volumen relativo ocupado por las partículas: aproximadamente el 25 %). Por lo tanto, el fluido se halla en contacto con el aire, por una parte, en el interior de la célula y, por otra parte, a nivel de uno de los extremos de la célula (lado delantero en el esquema de la figura 2).

Muy rápidamente, el aire que hay en el interior de la célula queda saturado de agua por falta de intercambio con el aire exterior. Entonces, la evaporación se detiene a nivel de la superficie de la suspensión del interior de la célula. Por el contrario, la suspensión se seca permanentemente en su superficie en contacto directo con el aire ambiental, y lo hace con una velocidad que depende de la higrometría del aire. De ahí la formación de una zona cada vez más extensa en la cual la suspensión se hace sólida, se gelifica.

Sin embargo, la adhesión del gel a las paredes de la célula obstaculiza la retracción del material y crea tensiones mecánicas. Estas fuerzas, cuando son suficientemente importantes, provocan la aparición de fracturas paralelas a la dirección de secado (fig. 2).



Los dos efectos antagonistas asociados a una fisura permiten comprender la regularidad observada

Como en el caso de la gota, las fracturas se disponen de manera muy regular. Fotografías de la parte superior de la célula, tomadas en instantes sucesivos, muestran más que esto: las fisuras no aparecen en un orden cualquiera, sino que invaden progresivamente la anchura de la célula, formándose sucesivamente unas al lado de otras y a intervalos de tiempo muy regulares.

¿Cuál puede ser el mecanismo que da origen a estas regularidades? Sin duda, existe cierta interacción entre las fracturas. Su naturaleza se aclara examinando los fenómenos causantes de las tensiones mecánicas. Primer efecto: la aparición de una fractura tiene como consecuencia disminuir las tensiones en sus proximidades; se dice que la tensión «se relaja». Existe entonces toda una zona en la que la tensión es suficientemente débil para impedir la formación de una nueva fisura.

Si sólo existiera este efecto, la fractura siguiente podría formarse en cualquier otra parte, excepto en esta zona relajada. Pero la fractura hace algo más que aflojar las tensiones: es también una vía privilegiada para la evacuación del líquido hacia la superficie de la muestra. En efecto, el agua fluye mucho más fácilmente a través de la fractura que entre las partículas coloidales del gel. Por tanto, en las proximidades de la fractura, el gel experimentará una fuerte retracción a causa de la migración del agua. Este segundo efecto viene a añadirse al primero y provoca un nuevo aumento de la tensión cerca de la fractura.

La concurrencia de estos dos efectos antagonistas —relajación de la tensión mecánica por la fractura y su refuerzo por migración del agua— hace que se produzca un máximo en el reparto espacial de las tensiones. La fractura siguiente no aparecerá en un lugar cualquiera, sino a una distancia bien definida, que corresponde a la posición del máximo de tensión. Ésta es la causa de la disposición regular de las fisuras.

Podemos también explicar el hecho de que las nuevas fracturas se formen regularmente en el transcurso del tiempo. Cuando una fractura aparece, hay un tiempo característico para que la tensión mecánica vuelva a aumentar. Este tiempo depende del que tarda el agua para migrar en el gel. Por lo tanto, la segunda fractura se forma al cabo de un tiempo muy concreto después de la primera. De ahí la regularidad temporal que se observa.

A pesar de que ahora el mecanismo es fácil de dilucidar, describir, poner en ecuaciones y resolver éstas, al principio no era así. Con Laurent Limat, investigador del ESPCI, formulamos matemáticamente estos diferentes efectos.[8] La complejidad de las ecuaciones era tal que hubo que establecer un modelo más sencillo en el que las deformaciones del gel se consideraban como unidireccionales. Este modelo demostró ser suficiente, ya que permite reproducir lo que se observa, incluso ciertos aspectos cuantitativos, como la relación entre el espaciado de las fracturas y el espesor de la célula utilizada.

¿Qué ocurre si el secado se prolonga más? Como en el ejemplo de la gota (fig. 1), se crean otras fracturas, lo que da lugar a estructuras generalmente regulares (fig. 3).

El estudio de esta evolución posterior también es interesante para comprender cómo interaccionan, se ramifican, etc. las fracturas, lo cual debería ayudar a la investigación de equivalencias precisas con otras inestabilidades, como las que aparecen en hidrodinámica, en el crecimiento de los cristales o en las reacciones químicas oscilantes. También podrían derivarse otras aplicaciones útiles en geología, elaboración de nuevos materiales o revestimientos, secado de materiales complejos, etc.

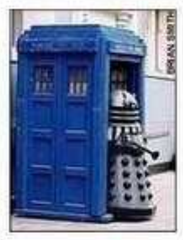
C.A. y F.P. ■

Figura 3. Una «flor» formada por secado de una gota de suspensión coloidal concentrada, depositada sobre una lámina de cristal horizontal. La evaporación del agua ha provocado la formación de un depósito sólido que, bajo el efecto de las tensiones inducidas por el secado, se ha fracturado, despegándose de la lámina y curvándose en forma de corola. (Foto autores.)

(4) S. Ciliberto, *Bulletin de la SFP, 101*, 6, 1995.
(5) F. Parisse *et al.*, *Bulletin de la SFP, 103*, 24, 1996.
(6) W.B. Russel *et al.*, *Colloidal dispersions*, Cambridge University Press, 1989.
(7) F. Parisse y C. Allain, *Journal de Physique II*, en prensa.
(8) C. Allain y L. Limat, *Phys. Rev. Lett., 74*, 2981, 1995.

ESPACIO DE PUBLICIDAD

EX LIBRIS Scan Digit



The Doctor

http://thedoctorwho1967.blogspot.com.ar/

http://el1900.blogspot.com.ar/

http://librosrevistasinteresesanexo.blogspot.com.ar/

https://labibliotecadeldrmoreau.blogspot.com/

EL MISTERIO DE LA PIEZA «JORGE CARIDAD»

Jorge Wagensberg
C. Roberto F. Brandão
Cesare Baroni Urbani

Ejercicio estrictamente reservado a paleontólogos *amateurs*

En un ejercicio de un género inédito, proponemos a los lectores de *Mundo Científico* participar en un trabajo de investigación científica. Los que se mantengan como espectadores apreciarán el extraordinario documento que puede representar un pequeño fragmento de ámbar de 3 centímetros de lado que data de 30 millones de años.

JORGE WAGENSBERG
Museo de la Ciència, Fundació "la Caixa", 08022, Barcelona, España.
C. ROBERTO F. BRANDÃO
Museu de Zoologia da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 04263-000, Brasil.
CESARE BARONI URBANI
Zoologisches Institut der Universität Basel, CH-4051, Suiza.

CONCURSO
El autor de la explicación que se considere más interesante ganará como premio un viaje al Museo de la Ciencia de Barcelona. Y para los residentes de esta ciudad se les obsequiará con una colección completa de la National Geographic (vídeos y libros).

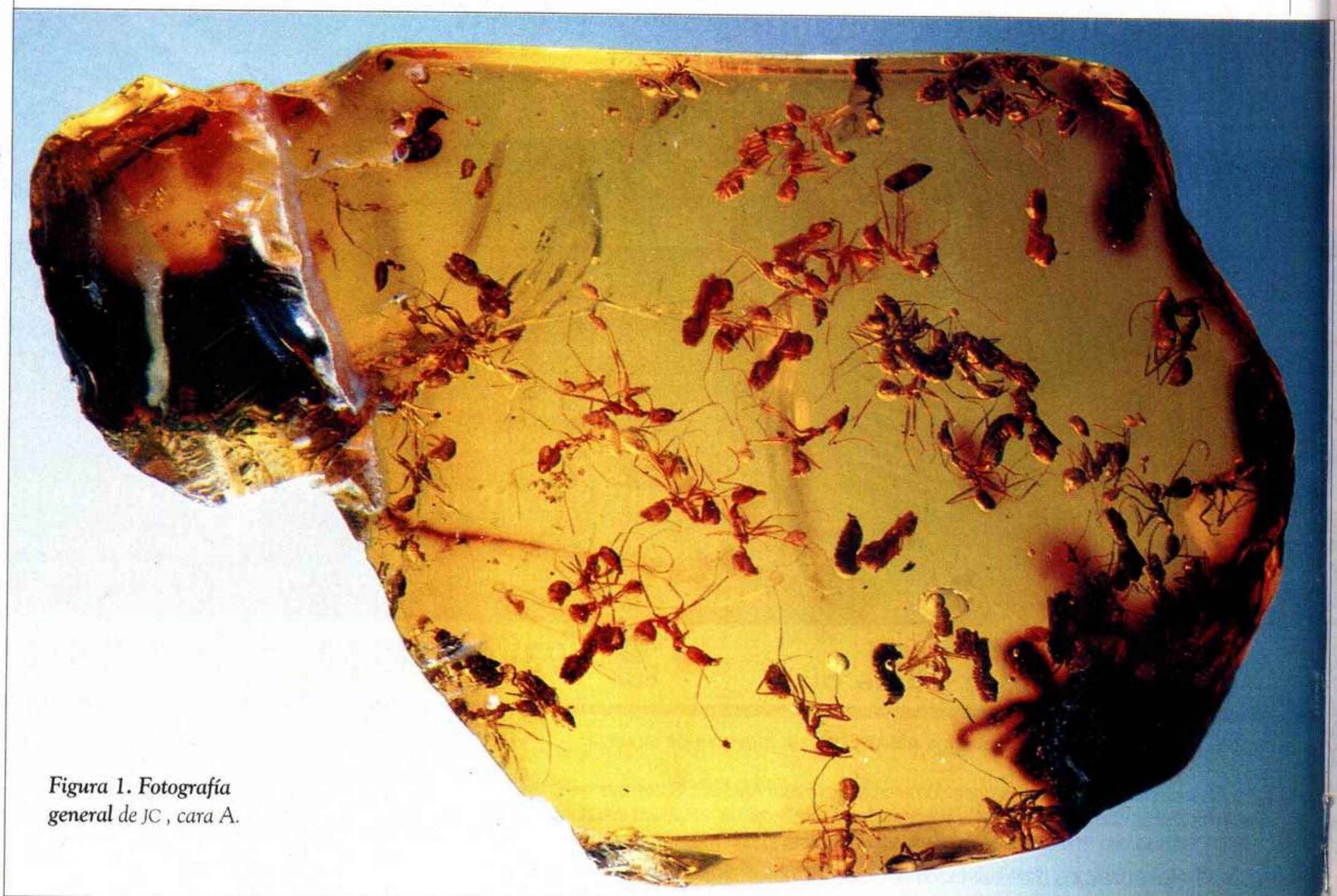


Figura 1. Fotografía general de JC *, cara A.*

La pieza de ámbar llamada «Jorge Caridad» (JC) fue encontrada en febrero de 1995 en la República Dominicana y se conserva, desde septiembre del mismo año, en el Museu de la Ciència de la Fundació "la Caixa" con la referencia MCCB 0060.

La mina es conocida por la extraordinaria pureza y transparencia del ámbar que se extrae de ella, de una antigüedad de unos treinta millones de años, pero también por lo infrecuente de la presencia de inclusiones de insectos en sus piezas. Sin embargo, esta pieza es especial; en su interior se observa, nítidamente, una escena oligocénica en la que participan cerca de cien individuos. Su doble relevancia científica y museística se traducirá en varios trabajos, que aparecerán este año, y en toda una sala que se abrirá próximamente en el museo, dedicada íntegra y exclusivamente a esta pieza. La práctica totalidad de los actores de la escena son hormigas de una misma especie presentes en todas las fases del desarrollo: huevos (primera pieza de ámbar de la historia en la que aparecen huevos de hormigas), larvas en diversos estados de crecimiento, pupas* (primeras pupas de esta subfamilia fosilizadas en ámbar) y obreras.

El interés científico de esta pieza tiene como mínimo dos aspectos. El primero es puramente taxonómico. Un estudio que está a punto de publicarse demuestra que se trata de una especie extinta no descrita hasta ahora y de un nuevo género que obliga a la reinterpretación de los géneros de la subfamilia de las *Dolichoderina*. Ello implica una rediscusión de la historia de las subfamilias de hormigas con importantes consecuencias biogeográficas. El segundo tiene que ver con el comportamiento de los individuos de la colonia y con los hechos ocurridos durante los instantes previos a la inclusión. El objeto de este artículo y el mencionado interés museístico tiene que ver fundamentalmente con este segundo aspecto. Es casi una pregunta de índole policíaco. ¿Qué es lo que ocurrió pocos instantes antes de la inclusión? La información biológica

PUPA
Estado inactivo de desarrollo, intermedio entre larva y el adulto, en los insectos holometábolos.

conjuntamente con unos cálculos de estadística matemática, ciertas prácticas de física como la fotoeslasticidad, la iluminación con luz ultravioleta, ciertas nociones de dinámica de fluidos, un poco de observación y mucho sentido común, deberían bastar, en principio, para aventurar una o varias respuestas posibles sobre este breve evento de un pasado tan remoto. Eso hemos intentado los autores de este artículo. Nuestra «verdad» se ha ido matizando con la llegada de cada nuevo dato. Ya lo sabemos, la verdad científica tiene una vigencia limitada. Por lo menos en lo que se refiere a los matices. Tenemos una respuesta y, para obtenerla hemos practicado una cierta promiscuidad científica en un hermoso ejercicio genuinamente interdisciplinario. La idea de este artículo es, sobre todo, que no será uno sino dos. En éste, en el primero, ofrecemos todos los datos con la menor dosis de interpretación posible. Y, como en las buenas novelas policíacas, se trata de que el lector tenga su tiempo para descubrir su propia verdad, su propia interpretación de los hechos, su propia teoría. En este caso, además, el lector tiene la oportunidad, si así lo desea, de hacernos llegar, a través de la revista, tales conclusiones. En el segundo artículo no estaremos solos, pues nuestra pretensión es publicar los mejores resultados que se reciban a la vez que el nuestro. Creemos que esta idea editorial es un interesante ejercicio de debate científico e investigación compartida y una oportunidad para afinar aún más el descubrimiento de los hechos. Los eventuales resultados están destinados, además, a formar parte de una sala del museo en la que ensayaremos una nueva idea: la de exponer, no solamente la verdad científica vigente, sino los métodos que se usan para llegar a ella. En otras palabras se trata de mostrar, si se da el caso, que la verdad posible compatible con todos los datos puede ser más de una y, sobre todo, que la continuación (más datos por ejemplo) queda siempre abierta. Ésa es, de hecho, la grandeza de la investigación científica.

La pieza JC es de un ámbar duro muy transparente, con pocas burbujas e impurezas, correspondiente al Oligoceno (la datación química indirecta da unos 25 millones de años de antigüedad). Su forma, salvo una pequeña protuberancia, es quasi paralepipédica con dimensiones 32,5 × 21,16 × 9,75 mm y su peso 4,164 g. Procede de la mina de Palo Quemado, unos diez kilómetros al NE de Santiago, en la Cordillera Septentrional de la isla.

Tiene 88 inclusiones de insectos, la mayoría en perfecto estado de conservación (fig. 1). Dos técnicas habituales en física e ingeniería ayudan en este caso a hacerse una idea de la estructura de la pieza: la iluminación monocromática[1] y la llamada fotoelasticidad. La iluminación con radiación monocromática de 370 nm, revela la estructura de las capas del ámbar o, lo que es lo mismo, la de las líneas de corriente de la resina que fluyó hasta «congelarse» en el actual aspecto de la pieza; «Jorge Caridad» muestra diferentes mapas de líneas según se observe la cara A, B o C de la pieza (figs. 2, 3 y 4). La iluminación con luz polarizada, debidamente diseñada para evitar artefactos de birrefringencia, pone de manifiesto la estructura de esfuerzos internos. La figura 5 muestra el aspecto fotoelástico general de la pieza en sus caras A o B y la figura 6 un detalle de los esfuerzos en torno a un individuo.

La pieza contiene 88 individuos situados, casi todos ellos, en torno a un mismo plano, tal como puede observarse en las figura 7 y figura 8. La figura 9 muestra un dibujo de Carlos Puche de la cara A de la pieza con los detalles de las inclusiones. Un retículo superpuesto ayuda a localizar cada individuo.

La mayoría de las inclusiones corresponde a parte de una colonia de hormigas sorprendidas mientras transportaban a sus elementos inmaduros. Estas hormigas, como se publicará aparte,[2] corresponden a una nueva epecie y a un nuevo género que obliga a reorganizar la subfamilia de las *Dolichoderinae*. Así, 82 de los 88 indi-

***Figura 2. Fotografía de líneas** de corriente de JC, cara A (iluminación monocromática de 370 nm).*

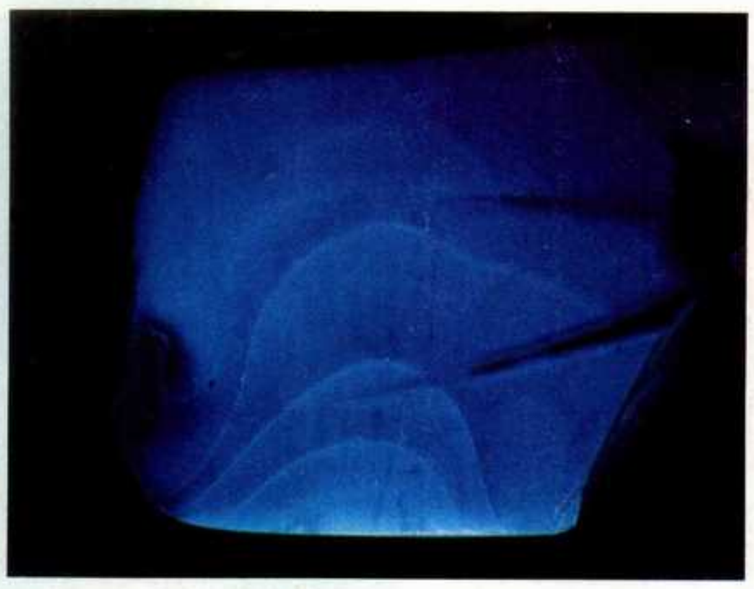


***Figura 3. Fotografía de líneas** de corriente de JC, cara B (iluminación monocromática de 370 nm).*

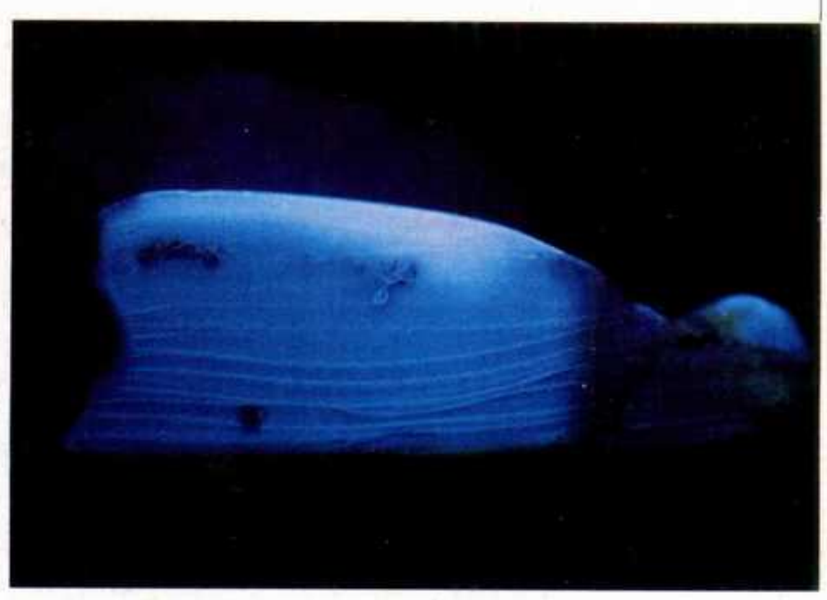


***Figura 4. Fotografía de líneas** de corriente de JC, cara C (iluminación monocromática de 370 nm).*

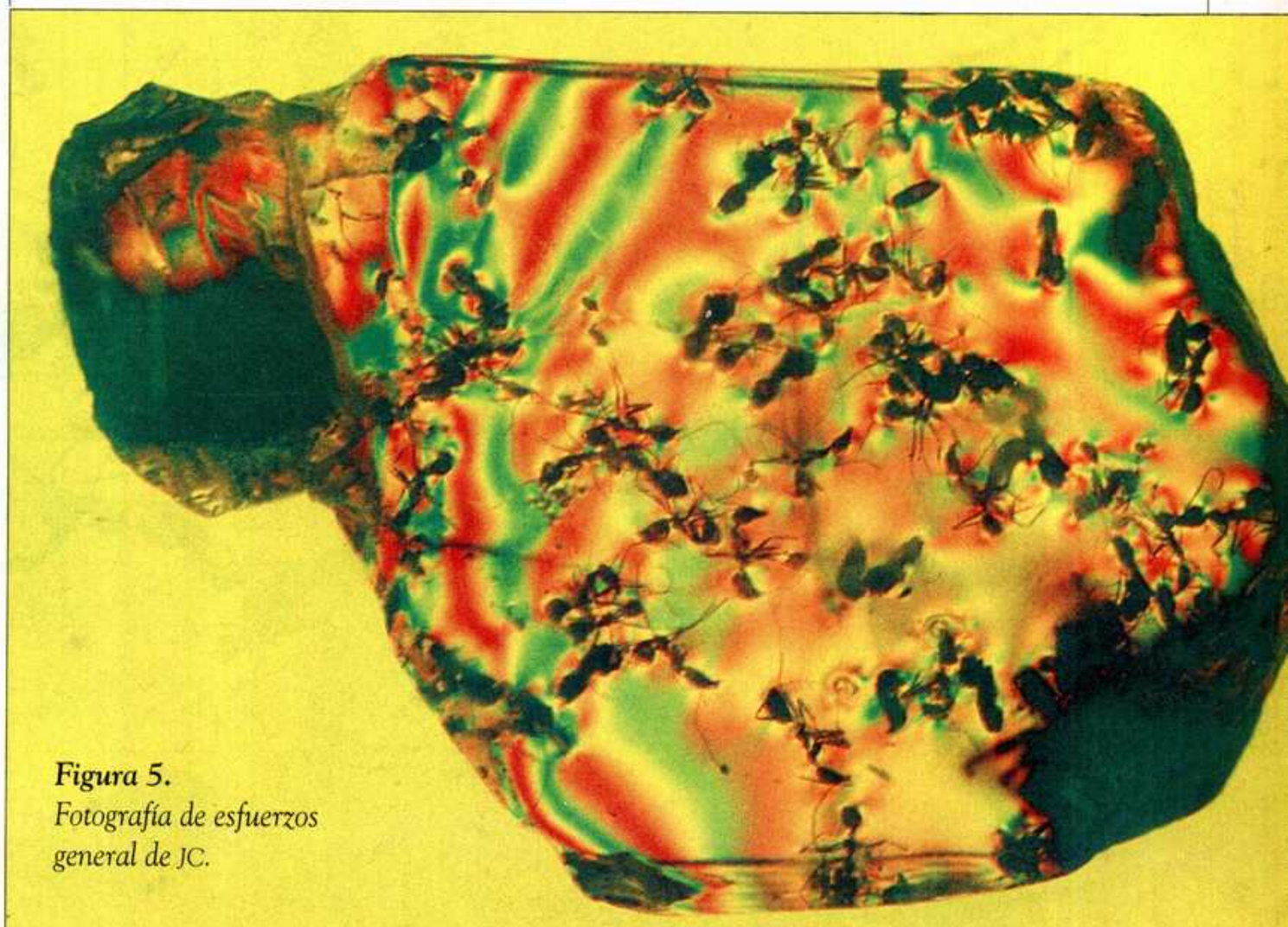


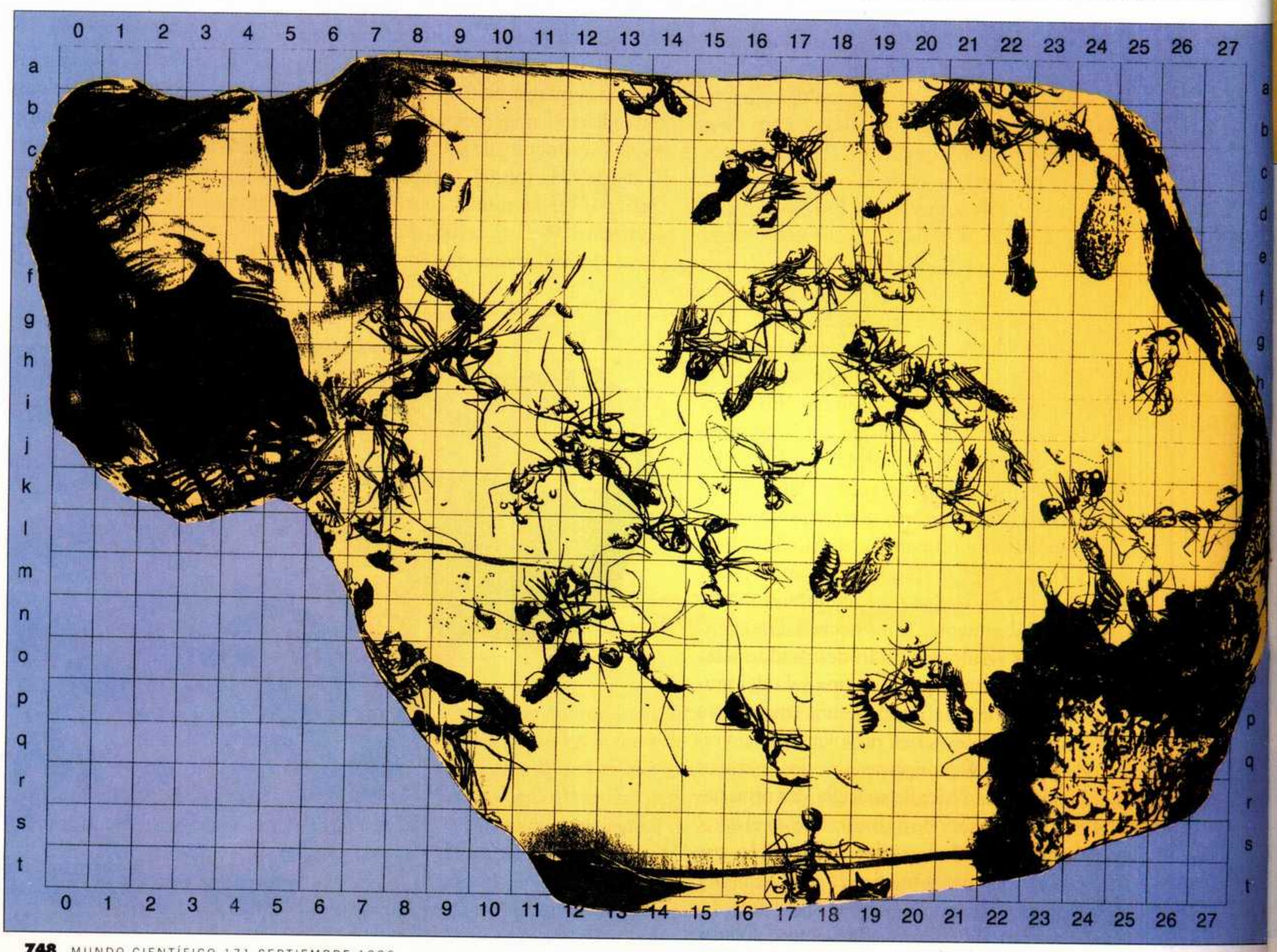
Figura 5.
Fotografía de esfuerzos general de JC.

(1)
Grimaldi, D. *Amber. Window to the Past*. (Harry N. Abrams, Inc., Publ., AMNH, 1996).
(2)
Brandão, C. R. F.; Baroni Urbani, C. & Wagensberg, J. *Syst. Ent.* (en prep.).

Figura 6.
Fotografía de esfuerzos, detalle de JC.

viduos incluidos en la pieza corresponden a diferentes fases del desarrollo de esta especie extinta de hormigas, distribuidos de la siguiente forma: 37 obreras bien conservadas, 36 larvas (en distinto estado de crecimiento), 19 pupas «desnudas» y tres grupos de huevos ¡No existe ningún precedente de huevos de hormiga preservados en ámbar, ni de pupas de esta subfamilia! Hay varios detalles relevantes en las posiciones de estos individuos. En primer lugar se puede establecer una relación entre cada obrera y, digamos, un elemento inmaduro transportable, ya sea una larva grande, una pupa o un paquete de huevos o de larvas pequeñas. En otras palabras, cada obrera parece cumplir con el deber de transportar, o de poner a salvo, un elemento inmaduro. A veces lo hace con tanto celo, que llega a herir al infortunado transportado, como en el caso de la obrera y la larva de las coordenadas (24- 25, g-h), o a llevarse un pedazo entero del presunto protegido, como en el caso de la obrera y la pupa de las coordenadas (15-16, b-d). Hay otros detalles dignos de mención. Por ejemplo, que las obreras agarren a las larvas o pupas indistintamente en un sentido o en el contrario. Véanse los casos opuestos de obrera-pupa (fig. 10) en (16-18, e-f) y (20-22, a-b), o de obrera larva (fig. 11) en (24-25, g-h) y (19-20, g-i). Esto parece indicar, si se con-

Figura 7.
Dibujo general de la pieza JC (Carlos Puche, 1995.)



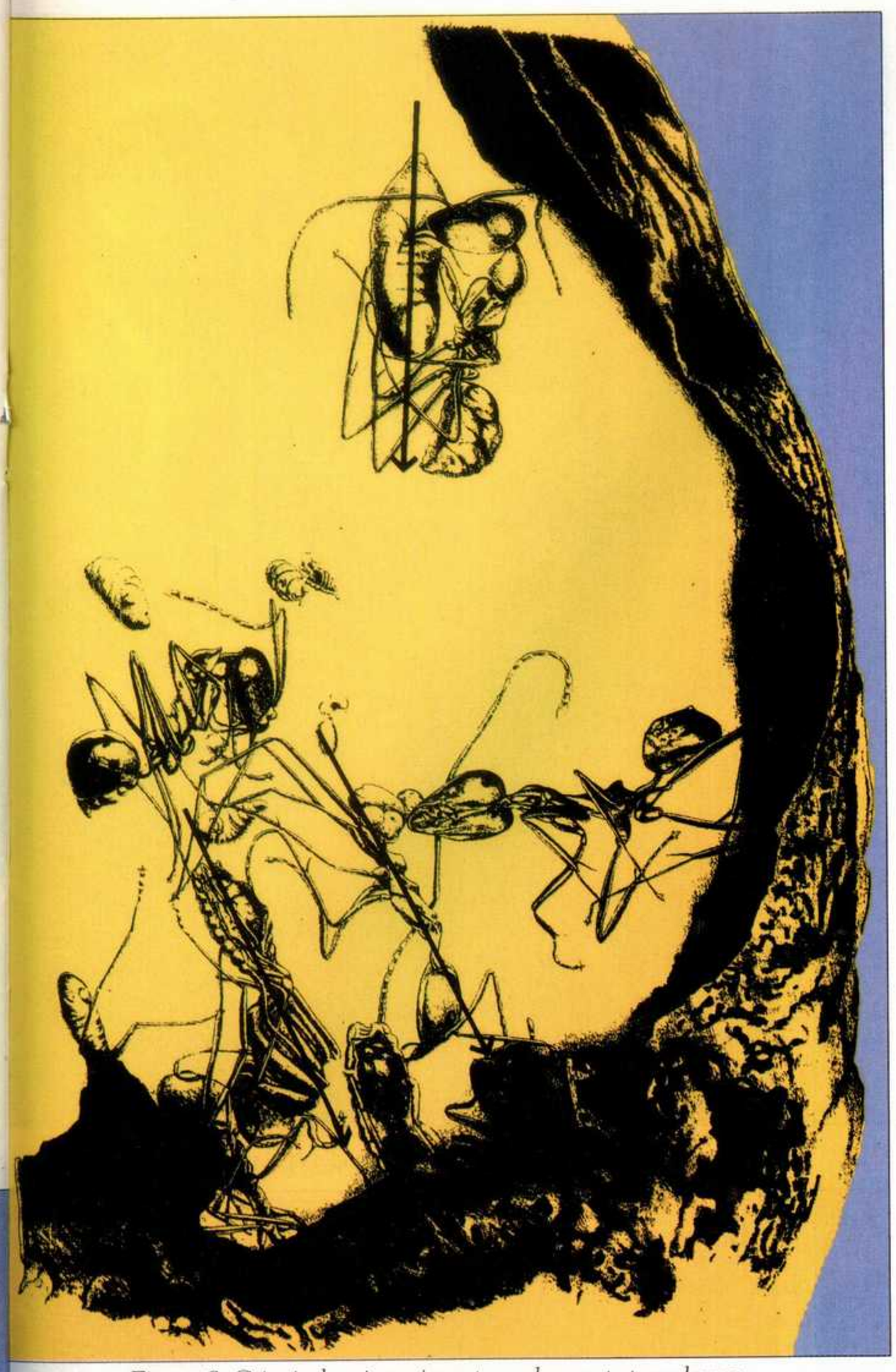
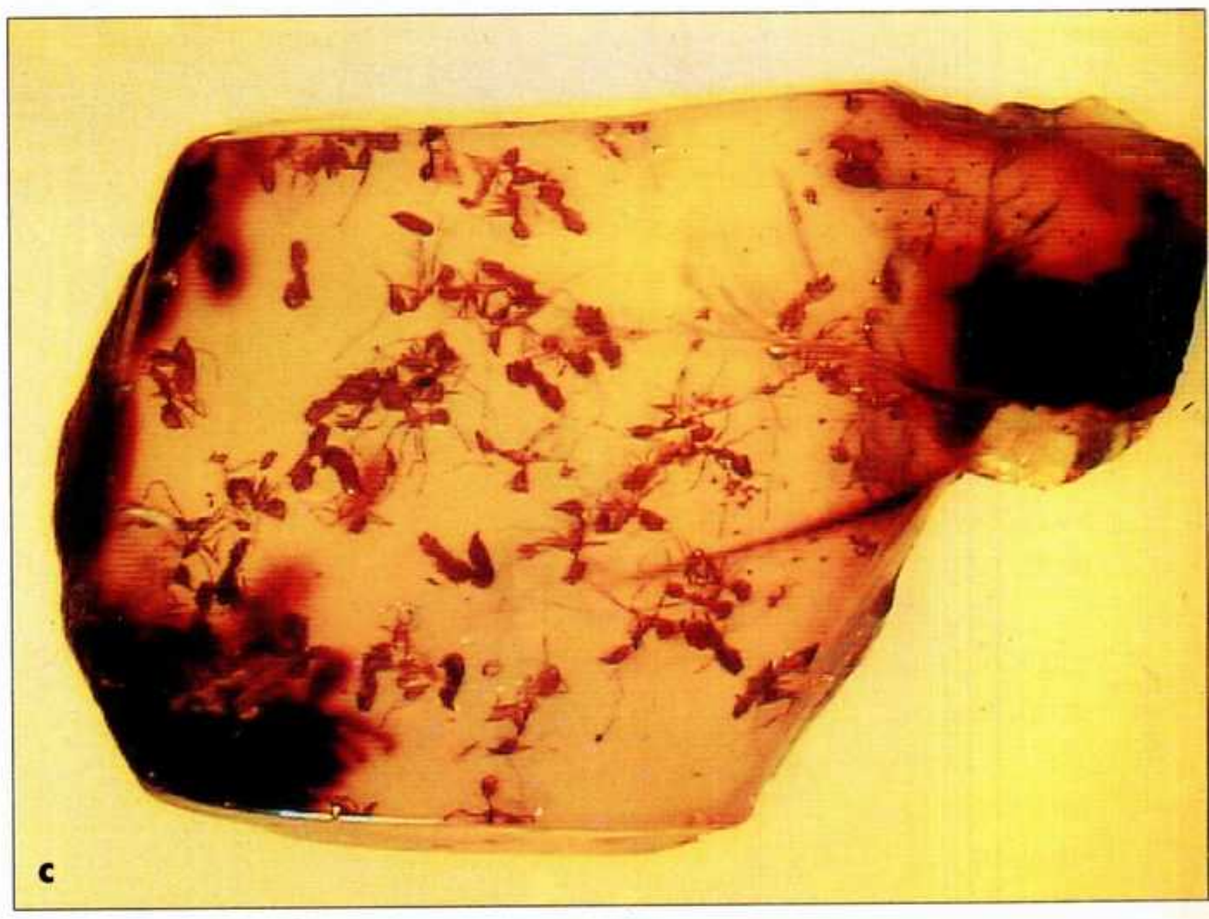
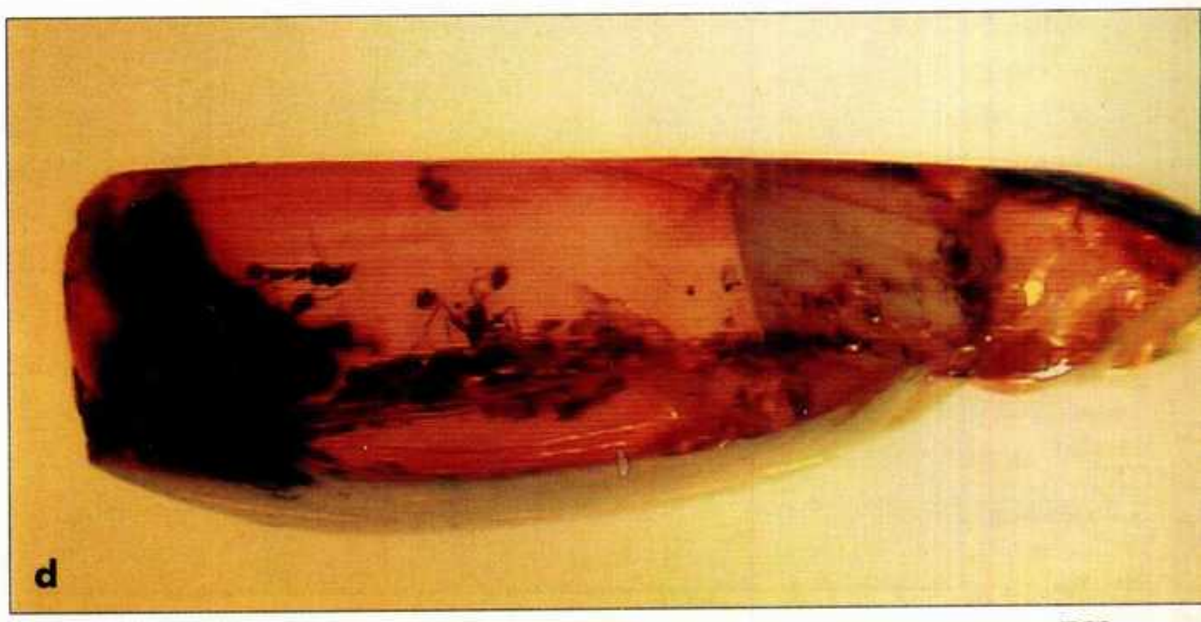


Figura 8. *Criterio de orientaciones para obreras, pupas y larvas.*

La pieza JC nos invita a un ejercicio de tafonomía, es decir una encuesta seudopolicíaca para cuya solución se puede uno ayudar de la *matemática* (estadística circular, análisis de componentes principales) de la *química* (datación indirecta) de la *física* (fotoelasticidad, radiación monocromática, dinámica de fluidos) y de la *biología* (entomología, etología, biogeografía).

Figura 9 a, b, c, d. *Fotografía general de* JC, *cara A, B, C, D.*





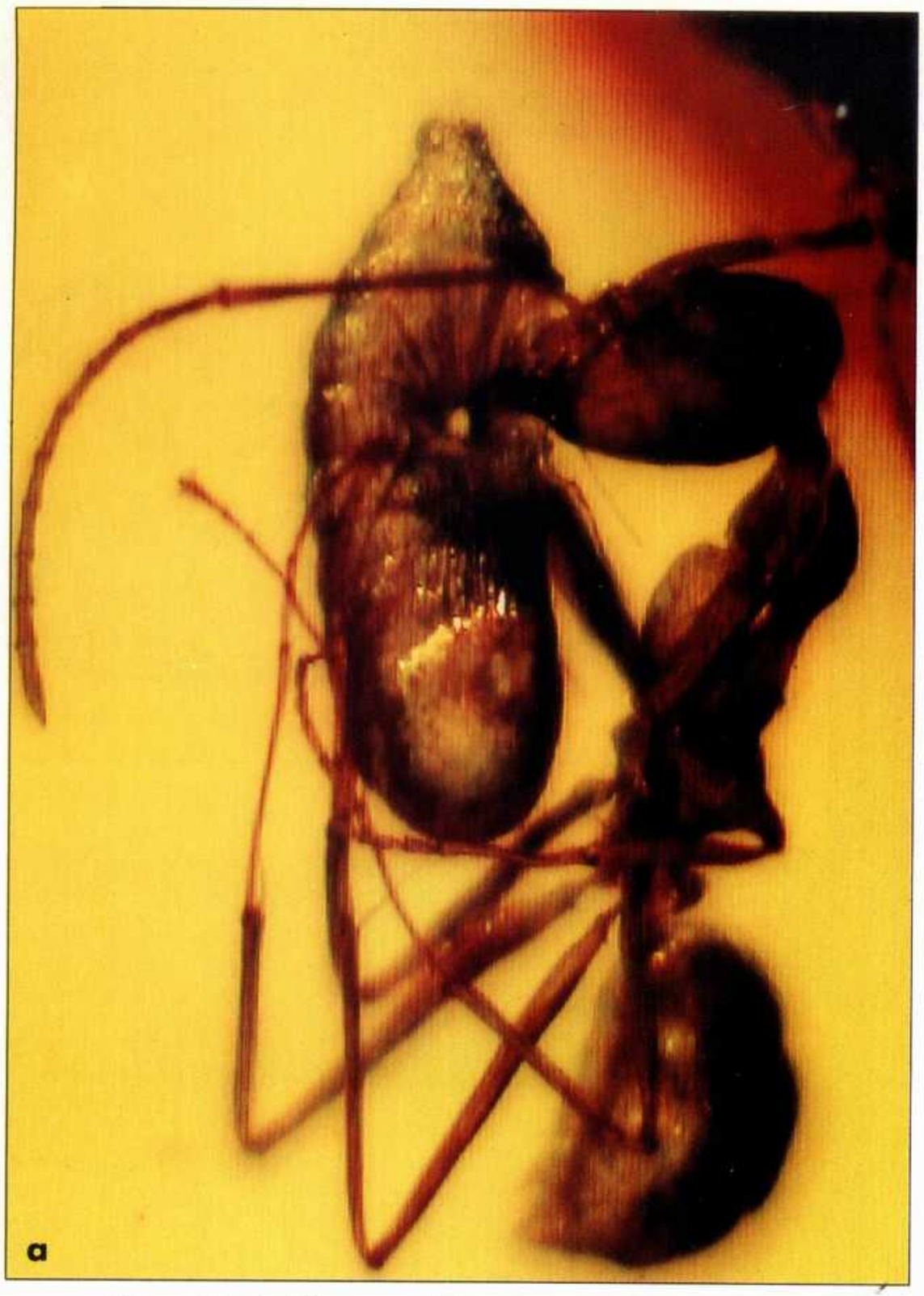
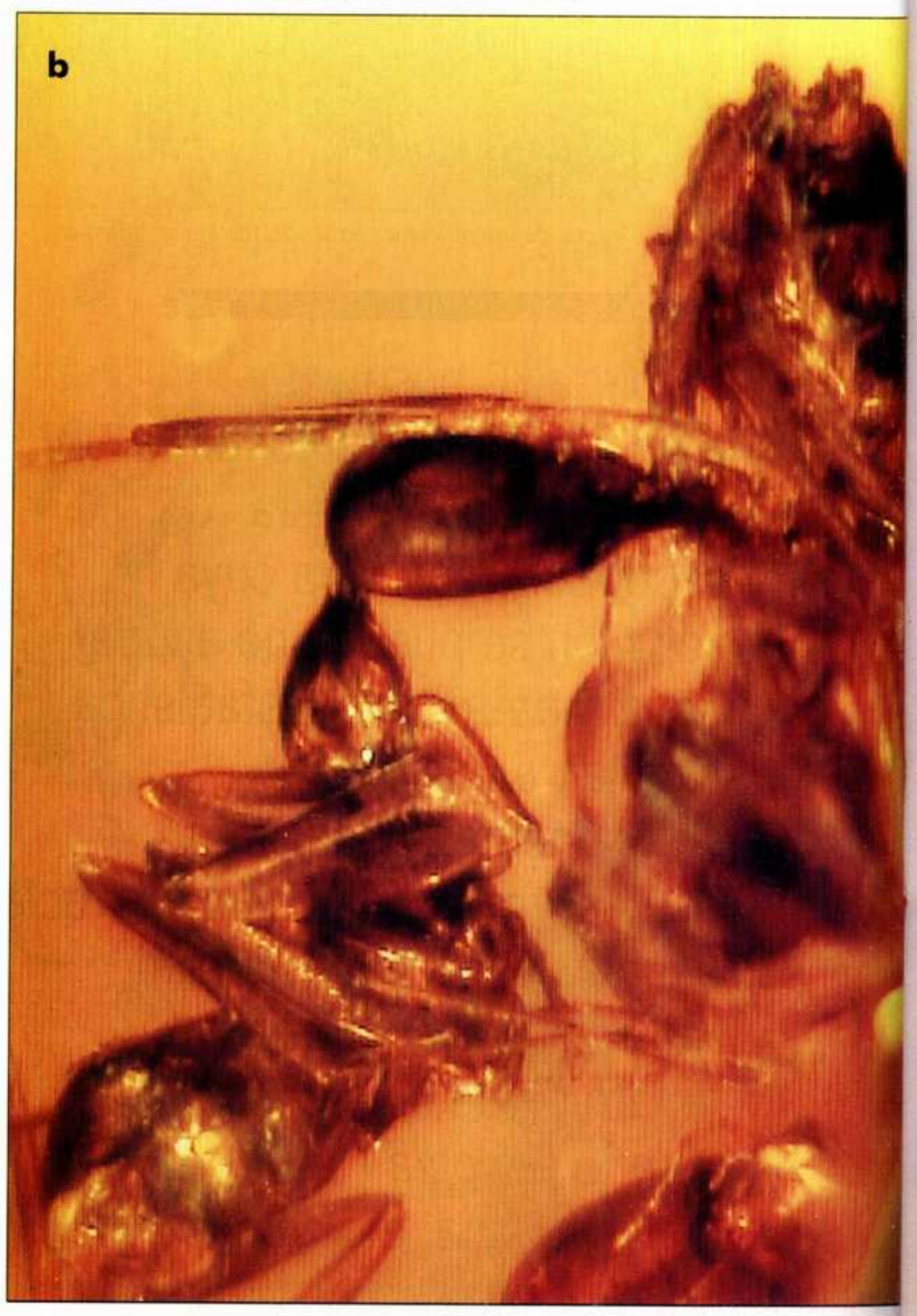


Figura 10 a,b. *Obreras con larvas, en sentidos opuestos.*

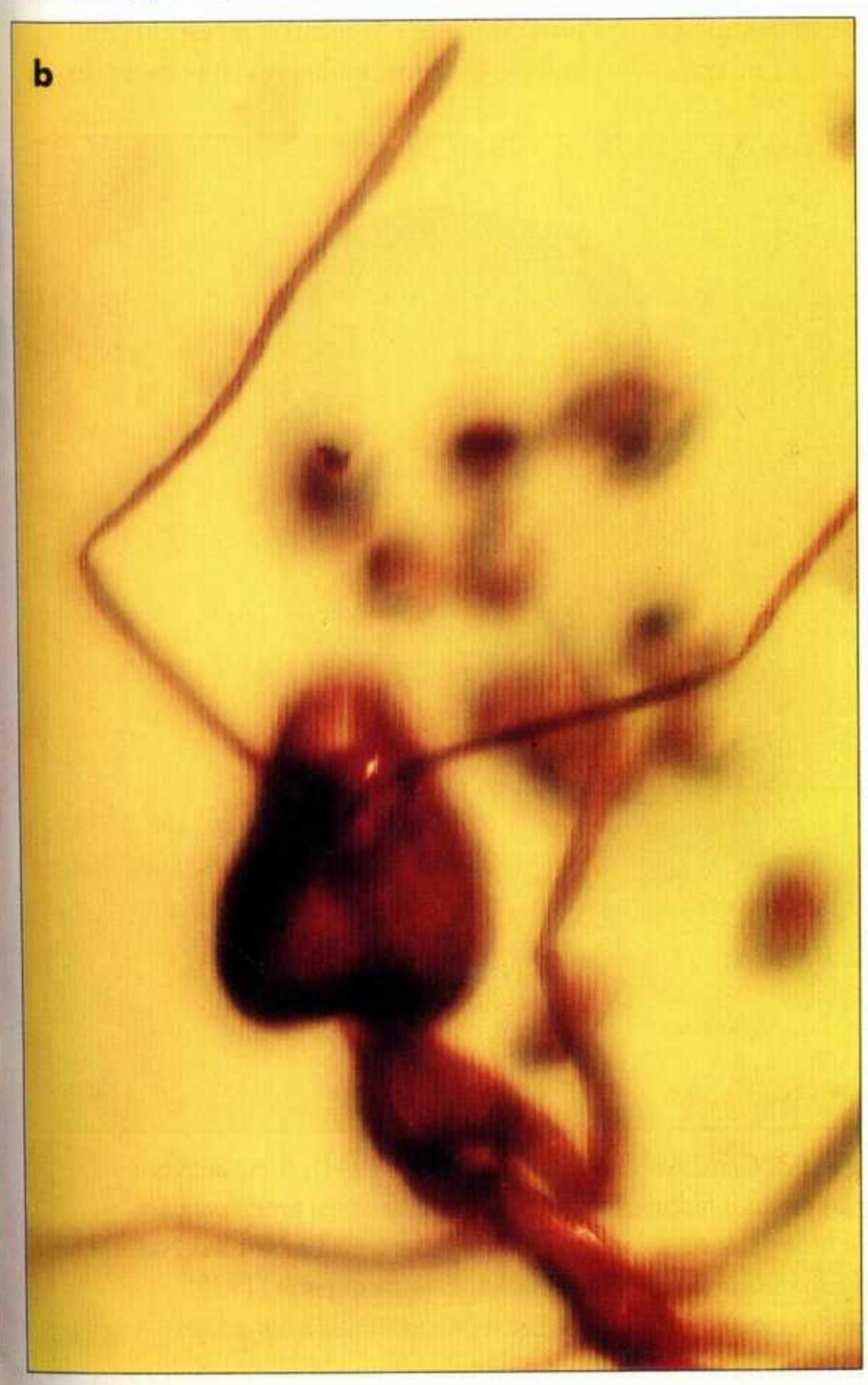
Figura 11 a,b. *Obreras con pupas, en sentidos opuestos.*

TAFONOMÍA
Estudio de la génesis de los yacimientos de fósiles y de los factores, tanto biológicos como geológicos, que contribuyen a su formación.



(3)
Andrade, M; Baroni Urbani,C.; Brandao, C.R.F & Wagensberg, J. *J. Biogeog.* (en prep.).

Figura 12 a, b. Obrera con huevos de la cara A y de la cara B.



firma que en condiciones normales las obreras tienden a agarrar a los inmaduros siempre de la misma manera, que en esta escena hay motivos para la tensión y el estrés.

Otro detalle muy claro se refiere a los tres paquetes de huevos localizados en (10-11, j-k), (24-25, k-l) y (18-19, e-f). Dichos paquetes «se cayeron al suelo» (fig. 12); mirados desde la cara A, se anteponen a cualquier otro cuerpo, por lo que se concluye, sin duda, que, desde esta cara, se mira la pieza desde «abajo». Importante detalle. Otro detalle que no escapa a la atención del observador curioso: las posiciones y direcciones de los individuos no parecen distribuidas al azar. Se impone un estudio estadístico de las direcciones. ¿Existen direcciones privilegiadas? Una inspección inmediata sugiere que, en efecto, parece haber dos direcciones particularmente pobladas y perpendiculares entre sí. Atención con una estadística de direcciones, ya que un ángulo de 1° se parece más a uno de 358° que a uno de 8°. Lo que conviene aquí es, claro, una estadística vectorial.

Sin embargo no todos los individuos son hormigas de esta especie. En un zona poco visible hay incluso una ninfa de mantis religiosa mal conservada. En las coordenadas (20-21, q-r) se ven las patas, en (21, o-p) se distingue el abdomen y en (21, s-t) se esconde la cabeza con antenas incluidas. En la zona (7-8, l-m), pero en otro plano, hay un mosquito perfectamente conservado con las alas y las antenas íntegras y completas. Además, dos Tisanópteros localizados en (4, f) y (18, r), ambos también en un plano distinto a los miembros de la colonia. Y, para terminar el censo de la pieza, otras dos hormigas de especies distintas, ambas sin cabeza y ambas en la periferia de la pieza. El primero es un macho alado en (19, a-b), el segundo es un cuerpo de otro individuo en (18-19, t) cuya presencia en esta pieza tiene interesantes consecuencias biogeográficas.[3]

La pieza JC es notable por contener los primeros huevos fosilizados nunca descritos en ámbar, por definir una nueva especie y todo un nuevo género, pero también por exhibir los restos y los rastros suficientes para reconstruir algo de un comportamiento antiquísimo. Es un caso de tafonomía*, es decir, un caso de investigación seudopolicíaca para cuya solución se puede uno ayudar de la *matemática*, de la *química*, de la *física* y de la *biología*... Otra vez la pregunta central. ¿Qué ocurrió? ¿Qué estaba ocurriendo? ¿Cuáles son las buenas preguntas?

¿Corresponde la escena a un «sálvese quien pueda» en el interior de un nido que estaba inundándose de resina en aquel preciso momento?

¿Corresponde la escena a una huida ordenada sorprendida fuera del nido?

¿Se trata de un transporte de inmaduros de emergencia o de uno rutinario?

¿Cómo se explica la existencia de dos direcciones privilegiadas? ¿Dos rutas de emergencia? ¿Descomposición del arrastre en dos direcciones? ¿Hubo una extraña rotación? ¿Son relevantes o sólo un raro artefacto?

¿Conserva la escena alguna información relevante del comportamiento de las hormigas o, por el contrario, ya no hay memoria por causa de un arrastre turbulento?

¿Cómo y en qué condiciones ocurrió la inclusión?

Han pasado decenas de millones de años desde aquel breve episodio, pero la pieza aún conserva mucha información intacta. En ella no sólo han quedado atrapados los cuerpos de 88 insectos. También han quedado atrapados los indicios de los ultimísimos gestos de algunos de los individuos. Hay que notar que las obreras tienen una gran movilidad, que las larvas la tienen muy pequeña y que las pupas y huevos no tienen movimiento autónomo. Pero aún hay más. Además, han quedado atrapadas tensiones internas, líneas de corriente... A continuación, un breve resumen de ciertos detalles, acaso relevantes, para resolver el misterio de JC.

1. Las sucesivas capas visibles en la cara C, perpendiculares al campo gravitatorio, forman una estructura que expresan el *paso del tiempo*.

2. La posición de los huevos fosilizados (que en un momento dado cayeron al suelo) define nítidamente el *sentido del paso del tiempo* (el futuro fluye de la cara A a la cara B).

3. Las líneas de corriente de las caras A y B son tangentes a las velocidades de las partículas, antes de que éstas se detuvieran, para siempre, las unas respecto de las otras. Sugieren pues el proceso de la formación de la estructura espacial.

4. Los esfuerzos internos, revelados por la fotoelasticidad, complementan la información de las líneas de corriente.

El lector queda invitado a construir una historia que responda estas preguntas, a proponer una secuencia de sucesos sobre el antes y después de JC. Pero, también es verdad, la historia del conocimiento científico es probablemente más la historia de las buenas preguntas, que la de las buenas respuestas. De modo que la invitación se extiende a la formulación de otras cuestiones y supuestos y, naturalmente, a requerir a los autores ulterior información no incluida en este trabajo. El misterio de JC, guardado durante 25 millones de años, está servido. Es posible que sus días estén contados.

J.W., C.R.F.B. y C.B.U. ■

SOCIEDADES DE HISTORIA DE LAS CIENCIAS

Alberto Gomis

Ayer y hoy de estas Asociaciones en el Estado español

Las Sociedades de Historia de la Ciencia tienen en común el promover y desarrollar el estudio, mejor conocimiento e investigación de la historia de las ciencias. En el caso concreto de estas Asociaciones en el Estado español, además, procuran esclarecer la contribución española a la misma.

ALBERTO GOMIS BLANCO es Profesor Titular de Historia de la Ciencia en la Universidad de Alcalá y en la actualidad Presidente de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias y de las Técnicas.

Con mucha anterioridad a que se constituyesen las primeras Sociedades de Historia de la Ciencia, los propios científicos fueron los primeros en preocuparse por el desarrollo histórico de la disciplina que cultivaban. Este interés, como en otros lugares, lo encontramos en autores españoles que, a partir de los siglos XVII y XVIII, además de preocuparse por la historia de la ciencia, se ocupaban en valorar el papel que en dicho desarrollo habían tenido los científicos españoles. Como arranque de la historiografía de historia de la ciencia en nuestro país debemos apuntar los trabajos de Nicolás Antonio (1617-1684) y de José Quer (1695-1764). El primero, erudito bibliógrafo, publicó en Roma 1672 su *Bibliotheca Hispana sive Hispanorum*... Quer, primer profesor del Real Jardín Botánico, compuso en 1762 un «Catálogo de los autores españoles que han escrito de Historia Natural», que incluyó en el tomo segundo de su *Flora española*.(1)

La constitución e institucionalización de la historia de las diferentes disciplinas científicas, como materias con objetivos y planteamientos metodológicos específicos, no tendría lugar hasta bastante después. Así, la historia de las matemáticas, la historia de la química y la historia de la medicina ya contaron con planteamientos historiográficos propios en los años centrales del siglo XIX, la historia de la física en la segunda mitad del siglo, mientras que la historia de la biología no tuvo un perfil definido hasta las primeras décadas del presente siglo. Por su parte, la institucionalización de la historia de la ciencia, como tal, tuvo lugar en los comienzos de siglo y en ello tuvo un papel preponderante Georges Sarton (1884-1956), historiador de origen belga nacionalizado norteamericano, que trató de integrarla entre las disciplinas humanísticas tradicionales y que en 1913 fundó la revista *Isis*. Su consolidación no tendría lugar hasta el periodo de entreguerras.(2)

Y fue en estos años, entre los dos conflictos mundiales, cuando fueron creándose una serie de Sociedades cuyo objeto era el cultivo de la historia de las ciencias y que empezaron a responsabilizarse de las principales revistas de la dis-

Figura 1. *El profesor Rafael Folch y Andreu (1881-1960), catedrático de Historia de la Farmacia en la Universidad Central, fue socio fundador —en 1934— de la Asociación Nacional de Historiadores de la Ciencia Española (socio nº 10) y —en 1949— de la Sociedad Española de Historia de la Farmacia (socio nº 1). De esta última, fue su Presidente desde su fundación hasta que se produjo su fallecimiento.*

Figura 2. *Celso Arévalo Carretero (1885-1944), firme impulsor de los estudios hidrobiológicos en España, también prestó atención a la historia de la biología, como prueba su obra* La Historia Natural en España, *de la que sólo se publicó la primera parte (1935). Fue el socio nº 13 de la Asociación Nacional de Historiadores de la Ciencia Española.*

(1) J. Quer, «Catálogo de los autores españoles que han escrito de Historia Natural», en *Flora española o Historia de las plantas que se crían en España*, Madrid, Joachin Ibarra, tomo II, 105-128, 1762.

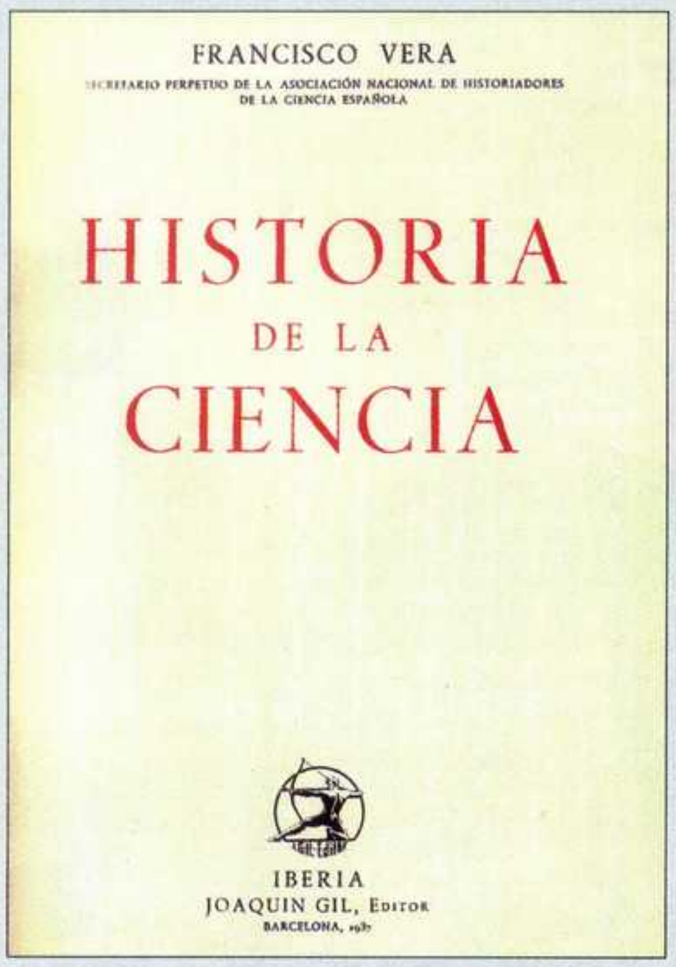
(2) El profesor José Mª López Piñero ofrece una clara exposición sobre los inicios de la historiografía de la ciencia en «Las etapas iniciales de la historiografía de la ciencia. Invitación a recuperar su internacionalidad y su integración», *Arbor*, CXLII, 558-559-560, 21-67, 1992.

Nicolás Antonio *(1617-1684), que representa el punto de arranque de la historiografía de Historia de la Ciencia en nuestro país, publicó en Roma, en 1672, su* Biblioteca Hispanorum. *(Foto Ana Peyrí.)*

SOCIOS DE LA ASOCIACIÓN NACIONAL DE HISTORIADORES DE LA CIENCIA ESPAÑOLA

A continuación figura la relación de socios de la Asociación Nacional de Historiadores de la Ciencia Española en el 1 de enero de 1935. Con fecha 1 de enero de 1936 volvió a publicarse la lista, pero omitiéndose los socios 7 y 8. A continuación del nombre, cuando se conoce, se ha añadido la fecha de nacimiento y muerte, así como la materia que cultivó preferentemente.

1. Agustín J. Barreiro Martínez (1865-1937), Hª CC. Naturales.
2. Francisco de las Barras de Aragón (1869-1950), Hª CC. Naturales.
3. Enrique Fernández Sanz (1871-1950), Hª Psiquiatría.
4. Eduardo García del Real (1870-1947), Hª Medicina.
5. Luis M. Unamuno e Irigoyen (1873-1943), Botánica.
6. Agustín Van-Baumberghen y Bardají (1874-?), Hª Sanidad militar.
7. Abelardo Merino Álvarez, Hª Geografía.
8. Antonio Ballesteros Beretta (1880-1949), Hª de América.
9. Armando Cotarelo Valledor (1879-1950), Hª Astronomía.
10. Rafael Folch Andreu (1881-1960), Hª Farmacia.
11. José A. Sánchez Pérez (1882-1958), Hª Matemáticas.
12. Pedro de Novo y F. Chicarro (1884-1953), Hª Ingeniería.
13. Celso Arévalo Carretero (1885-1944), Hª CC. Naturales.
14. Julián Zarco Cuevas (1887-1936), Hª España s. XVI y XVII.
15. Miguel Artigas Ferrando (1887-1947), Hª Literatura.
16. Francisco Vera Fernández de Córdoba (1888-?), Hª Matemáticas.
17. Rafael Roldán Guerrero (1888-1965), Hª Farmacia.
18. Julio Palacios Martínez (1891-1970), Física.
19. Julio F. Guillén Tato (1897-1972), Hª Náutica.
20. José L. de Benito, Hª Derecho.
21. Luis de Sosa Pérez (1902-1971), Hª Contemporánea.



Francisco Vera publicó esta Historia de la Ciencia *(Barcelona, 1937) con objeto de que la bibliografía española contara con una obra de conjunto sobre la materia. Como puede comprobarse, debajo de su nombre hizo constar el cargo de Secretario perpetuo de la Asociación Nacional de Historiadores de la Ciencia Española.*

ciplina. Así, en 1924, *Isis* pasó a convertirse en órgano de la History of Science Society y, en 1929, la Academia de Historia de la Ciencia se responsabilizó de *Archeion*.

España fue ligeramente a la zaga de otros países en lo que se refiere a la institucionalización de la historia de las disciplinas y en la creación de las Sociedades de Historia de las Ciencias. Respecto a las primeras, hay que dejar constancia que el Plan de Estudios de 1845 ya contemplaba para los estudiantes de doctorado de Medicina y Farmacia la asignatura de *Bibliografía e Historia de las Ciencias Médicas*. Estas dos carreras han sido, desde entonces, las únicas que —con distintas denominaciones— han tenido en consideración en todo momento la historia de sus disciplinas. A los que cursaban otras carreras científicas, lo normal ha sido sustraerlos este tipo de asignaturas. Por lo que respecta a la creación de las primeras Sociedades de Historia de la Ciencia en el Estado español, como a continuación se expondrá con más detalle, habrá que llegar a mediados de los años 1930, para encontrar la primera fundada.

La Asociación Nacional de Historiadores de la Ciencia Española, un esfuerzo meritísimo de esclarecer lo que representa la Ciencia española en sus aportaciones a la Ciencia universal

La fecha del 20 de abril de 1934 es la de fundación de la Asociación Nacional de Historiadores de la Ciencia Española. Entre sus impulsores encontramos a Agustín Barreiro, Francisco Vera y José A. Sánchez Pérez. Su objeto, además de facilitar la comunicación y colaboración entre los historiadores, es estudiar la historia de la ciencia española. Ese mismo año de 1934, la Asociación organizó un Ciclo de Conferencias sobre «La ciencia española del siglo XVII». El curso fue inaugurado por el Presidente de la República, Niceto Alcalá Zamora, y las conferencias que fueron pronunciadas en el Salón de Actos de la Unión Ibero-Americana se reunieron en un grueso volumen que, con el título de *Estudios sobre la ciencia española del siglo XVII*, recoge las dieciséis intervenciones en el orden que se pronunciaron («Esquema general», por Vera; «La Medicina», por García del Real; «La Historia del Nuevo Mundo», por Barreiro; «La Química», por Folch; «La Matemática», por Sánchez Pérez, etc.).(3)

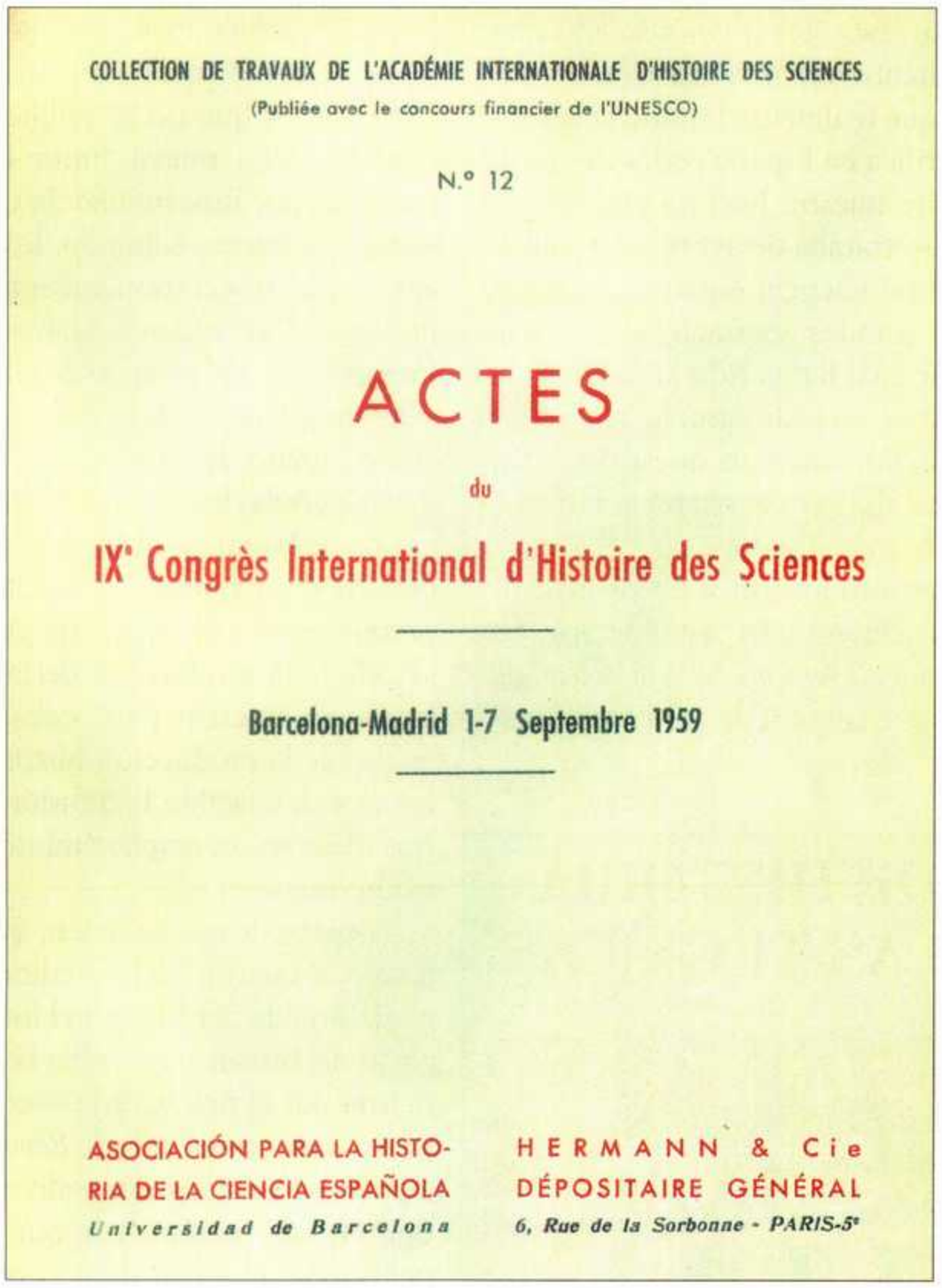
El prólogo del volumen también se pidió a Alcalá Zamora, quien al valorar los trabajos de la Asociación escribe: «La obra que acometen, y cuya publicación inician estos españoles ilustres, supone un esfuerzo meritísimo de alto y abnegado patriotismo, porque en el fondo de la tarea, lo que se trata de esclarecer, científicamente siempre, sin prejuicio ni de rencor ni de alabanza, es el problema, tan discutido, de lo que representa la Ciencia española en sus aportaciones a la Ciencia universal».(4)

Para la instalación de la Academia, fue adjudicada la planta principal del edificio nº 5 de la calle de San Mateo de Madrid. Dicha instalación precisaba algunas obras de acondicionamiento, pues el 16 de julio del año fundacional, el arquitecto del Ministerio de Instrucción Pública y Bellas Artes, Eugenio Sánchez Lozano, remitía el proyecto de obras y presupuesto de instalación, por un total de 49.886,03 pesetas. El proyecto fue informado favorablemente por la Junta Facultativa de Construcciones Civiles del mismo Ministerio e intervenido favorablemente por el interventor delegado de la Administración, lo que permitió que se librara la expresada cantidad con carácter urgente.(5)

El año siguiente, un nuevo proyecto que atendía a las instalaciones sanitarias, eléctricas y a los metros necesarios de estantes para alojar 50.000 volúmenes, se presupuestaba en 48.714,16 pesetas. En esta ocasión, el expediente no prosperó «por haberse dispuesto por la Superioridad la no realización de este servicio».(6)

Los trabajos científicos de la Asociación en ese segundo año de existencia se centraron en la ciencia española del siglo XVIII y más particularmente en la figura de Lorenzo Hervás y Panduro

(3) Asociación Nacional de Historiadores de la Ciencia Española, *Estudios sobre la ciencia española del siglo XVII*, Madrid, Gráfica Universal, 669 pp., 1935.
(4) Ibídem, p. VII.
(5) El expediente se conserva en el A.G.A. Sección Educación y Ciencia, caja 1.818.
(6) A.G.A. Sección Educación y Ciencia, Caja 5.474.
(7) J. Zarco Cuevas, *Estudios sobre Lorenzo Hervás y Panduro 1735-1809*, I, «Vida y escritos», Madrid, Asociación Nacional de Historiadores de la Ciencia Española, 1936. J. Sánchez Pérez, *Estudios sobre Lorenzo Hervás y Panduro 1735-1809*, II, «La Escuela española de sordomudos», Madrid, Asociación Nacional de Historiadores de la Ciencia Española, 1936.


COLLECTION DE TRAVAUX DE L'ACADÉMIE INTERNATIONALE D'HISTOIRE DES SCIENCES

(Publiée avec le concours financier de l'UNESCO)

N.° 12

ACTES

du

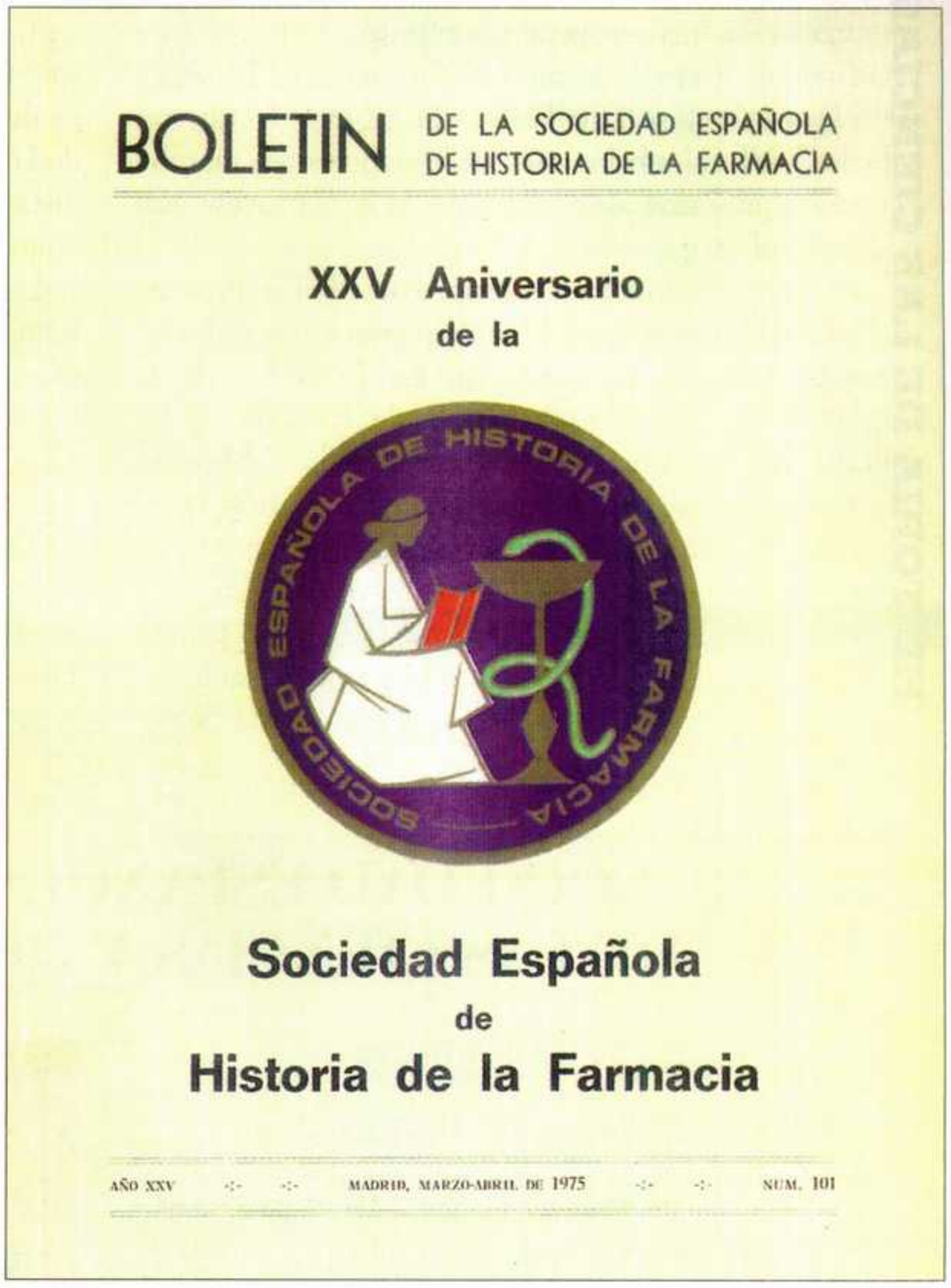
IX° Congrès International d'Histoire des Sciences

Barcelona-Madrid 1-7 Septembre 1959

ASOCIACIÓN PARA LA HISTORIA DE LA CIENCIA ESPAÑOLA
Universidad de Barcelona

HERMANN & Cie
DÉPOSITAIRE GÉNÉRAL
6, Rue de la Sorbonne - PARIS-5e

Figura 3. *La Asociación para la Historia de la Ciencia Española recibió el encargo de la Académie Internationale d'Histoire des Sciences de organizar el IX Congreso Internacional de Historia de las Ciencias, al que corresponde el presente volumen de Actas (Barcelona, 1960). Fue Presidente de la Comisión ejecutiva José Mª Millás-Vallicrosa; Vicepresidentes, Julio F. Guillén y Joaquín Carreras-Artau; y Secretario, Juan Vernet Ginés.*


BOLETIN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HISTORIA DE LA FARMACIA

XXV Aniversario de la

Sociedad Española de Historia de la Farmacia

AÑO XXV -:- -:- MADRID, MARZO-ABRIL DE 1975 -:- -:- NUM. 101

Figura 4. *El nº 101 del* Boletín de la Sociedad Española de Historia de la Farmacia *(año XXV, marzo-abril 1975), al mismo tiempo que da cuenta de los actos celebrados con motivo de las Bodas de Plata de la Sociedad, publicaba los índices del* Boletín *hasta ese momento.*

(1735-1809), al cumplirse el segundo centenario del nacimiento de tan conspicuo pensador. Los conferenciantes fueron Zarco Cuevas, Sánchez Pérez, Cotarelo Valledor y Merino. Bajo el título de *Estudios sobre Lorenzo Hervás y Panduro*, la Asociación comenzó a publicar los trabajos, si bien sólo tenemos constancia de la publicación de los estudios de los dos autores primeros.[7]

La creación de la Asociación Nacional de Historiadores de la Ciencia Española coincidió, en el tiempo, con el proyecto de celebrar en España (Madrid y Barcelona) el Congreso Internacional de Historia de la Ciencia de ese año de 1934. A tal fin, el 6 de febrero de 1934 debió constituirse en Barcelona la Secció Catalana de la Academia Internacional de Historia de las Ciencias. El desacuerdo entre la Secció Catalana y el Secretario de la Asociación Nacional, Francisco Vera, ha sido apuntado como la causa de que el Congreso no se celebrara entonces en España y la Secció se disolviera.[8] Más tarde, con la guerra civil, la actividad de la Asociación Nacional de Historiadores de la Ciencia Española también se diluye. Aun así, Francisco Vera, culmina en 1937 su *Historia de la Ciencia*, obra que había empezado a imprimirse en 1933.[9]

Terminada la contienda, el siguiente logro asociativo sí va a tener lugar en Barcelona y con, prácticamente, los mismos protagonistas que en el caso anterior, el importante grupo de arabistas que trabaja con José Mª Millás Vallicrosa. Se trata de la Asociación para la Historia de la Ciencia española, que se crea en 1949 en el seno de la Sección de Historia de la Filosofía española del Instituto «Luis Vives» de Filosofía, de la Delegación en Barcelona del CSIC, como respuesta a la solicitud de la Union Internationale d'Histoire des Sciences de que se constituyera en España una entidad filial y aprovechando la aparición de los *Estudios sobre Historia de la Ciencia Española*, del profesor Millás Vallicrosa. La Asociación para la Historia de la Ciencia española contó inicialmente con la colaboración de Santiago Alcobé, Antonio Cardoner Planas, Tomás y Joaquín Carreras Artau, César E. Dubler y Juan Vernet.[10]

Sobre dicha Asociación cayó la responsabilidad de organizar, en septiembre de 1959, el IX Congreso Internacional de Historia de las Ciencias. Congreso que se celebraría, con una alta calidad científica, en Barcelona y Madrid. Su proyección actual es, básicamente, un núcleo de historiadores de la astronomía medieval que trabajan en la Universidad de Barcelona. En 1995, al equipo de investigadores sobre Historia de la Ciencia en al-Andalus de la Universidad de Barcelona, dirigido por Juan Vernet y Julio Samsó, le fue concedida la medalla Koyré de la Académie Internacionale d'Histoire des Sciences. Precisamente, los profesores Vernet y Samsó son, respectivamente, el Presidente y el Secretario de la Asociación para la Historia de la Ciencia Española.

La Sociedad Española de Historia de las Ciencias y de las Técnicas lleva veinte años editando la revista *Llull* y celebrando reuniones científicas en todo el Estado español

Con el objeto de promover y desarrollar el estudio, el conocimiento y la investigación de la Historia de las Cien-

(8) *Cf.* C.P. (Carles Puig), «El seixantè aniversari de la creació de la Secció Catalana de l'Académie Internationale d'Histoire des Sciences», *Ictineu*, 2, 7-8, mayo, 1994.

(9) *Cf.* F. Vera, *Historia de la Ciencia*, Barcelona, Iberia - Joaquín Gil editor, p. IX, 1937.

(10) *Cf. Memoria 1949 Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Delegación de Barcelona*, Barcelona, 24-25, 1959, .

cias en general un grupo de historiadores de la ciencia, con Santiago Garma y José Luis Peset a la cabeza, decidieron —en los años 1970— poner en marcha una asociación que se constituyese con este objeto.

El 30 de octubre de 1974 se produjo la Reunión Constituyente y se redactaron y aprobaron los Estatutos de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias (SEHC). Solicitada al Ministerio de Gobernación su admisión en el Registro de Asociaciones, se logró finalmente ésta el 19 de mayo de 1976.

Recordaba Santiago Garma, primer Presidente de la SEHC, durante su intervención en el V Congreso de la Sociedad, como ésta había considerado que sólo mediante una investigación objetiva de lo que realmente ha sido la actividad científica en España podía valorarse justamente nuestra historia científica y «que no se trataba de averiguar si había habido o no Ciencia española, grandes figuras o grandes aportaciones, sino de investigar cuál había sido la función de la Ciencia o, en cada caso, la de su deficiente implantación en nuestro medio, y lo que eso ha supuesto para la Historia de nuestro país.»(11)

Muy pronto los frutos de las investigaciones comenzaron a publicarse en *Llull*, en aquellos momentos el *Boletín* de la SEHC, que como toda publicación periódica también pasó por graves momentos, como fueron los años 1981 y 1982 en los que no se publicó ningún número. Una nueva Junta Directiva, presidida por Ernesto García Camarero, soslayó el hueco, editando dos números extraordinarios correspondientes a aquellos años. Decía García Camarero en la Presentación del primero de ellos: «Consideramos que la publicación de *Llull*, como órgano de expresión de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias es una de las tareas más importantes que debe realizar nuestra Sociedad, ya que pretendemos que sea el espejo en el que se refleje la producción de la historiografía en nuestro país, constituya los anales de la producción historiadora de los socios, y facilite la difusión de nuestras ideas en un amplio ámbito y de forma permanente».(12)

A partir de ese volumen, que corresponde al cuarto, *Llull* se edita en Zaragoza, dirigida por Mariano Hormigón. A partir del noveno se cambia la expresión *Boletín* por el más acorde —con el contenido que presenta— de *Revista* y, poco a poco, se va transformando en la prestigiosa publicación de la que acaba de publicarse, en estos días, el número 36 del volumen 19.

La celebración de reuniones científicas por la SEHC también ha sido muy notable (cinco Congresos, el sexto se celebra este mes de septiembre en Segovia; cinco Simposios de Enseñanza e Historia de la Ciencia; simposios sobre Julio Rey Pastor; sobre la historia de las técnicas, sobre metodología de la historia de las ciencias, etc.). De la gran mayoría de estas reuniones se han publicado las Actas, dentro de las cuales se encuentran muchos trabajos de obligada referencia para la historia de la ciencia en el Estado español.

En la Asamblea General Extraordinaria del 13 de diciembre de 1985 se cambió el nombre de la SEHC por el de Sociedad Española de Historia de las Ciencias y de las Técnicas (SEHCYT). Con fecha 9 de junio de 1994, el Ministerio de Interior inscribió la nueva denominación y visó los nuevos Estatutos.

La SEHCYT presentó, el 2 de agosto de 1989 en la ciudad de Hamburgo, a la XVIII Asamblea General de la Unión Internacional de Historia y Filosofía de la Ciencia / División de Historia de la Ciencia, la candidatura de Zaragoza para ser sede del XIX Congreso Internacional de Historia de la Ciencia.(13) La propuesta fue aceptada y Mariano Hormigón, Presidente de la SEHCYT, fue nombrado Presidente del Comité Organizador. Más tarde se integraron dentro del Comité los restantes miembros de la Junta Directiva de la SEHCYT, así como

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HISTORIA DE LAS CIENCIAS Y DE LAS TÉCNICAS

REUNIONES CIENTÍFICAS

CONGRESOS DE LA SOCIEDAD

I CONGRESO. Madrid, 14 a 16 de diciembre de 1978.
II CONGRESO. Jaca, 27 de septiembre a 1 de octubre de 1982.
III CONGRESO. San Sebastián, 1 a 6 de octubre de 1984.
IV CONGRESO. Valladolid, 22 a 27 de septiembre de 1986.
V CONGRESO. Murcia, 18 a 21 de diciembre de 1989.
VI CONGRESO. Segovia - La Granja, 9 a 13 de septiembre de 1996.

SIMPOSIOS SOBRE ENSEÑANZA E HISTORIA DE LA CIENCIA

I SIMPOSIO. Valencia, 18 a 19 de abril de 1980.
II SIMPOSIO. Pamplona, 23 a 25 de septiembre de 1985.
III SIMPOSIO. Barcelona, 23 a 25 de marzo de 1988.
IV SIMPOSIO / SIMPOSIO AGUSTÍN DE BETANCOURT. Puerto de la Cruz, 2 al 5 de abril de 1991.
V SIMPOSIO. Vigo, 13 a 16 de septiembre de 1995.

SIMPOSIOS SOBRE JULIO REY PASTOR

I SIMPOSIO. Logroño, 28 de octubre a 1 de noviembre de 1983.
II SIMPOSIO. Logroño, 3 a 7 de octubre de 1988.

SIMPOSIOS DE HISTORIA DE LAS TÉCNICAS

I SIMPOSIO DE HISTORIA DE LAS TÉCNICAS. LA CONSTRUCCIÓN NAVAL Y LA NAVEGACIÓN. Astillero, 26 a 28 de octubre de 1995.

Llull. *Primer número del* Boletín de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias, *director José Luis Peset y secretario Manuel A. Sellés, que luego se transformó en la revista de la* SEHCYT, *que se publica semestralmente.*

OTROS

I SIMPOSIUM SOBRE METODOLOGÍA DE LA HISTORIA DE LAS CIENCIAS. Madrid, Facultad de Ciencias Biológicas, 1 a 3 de octubre de 1981.
I SIMPOSIO SOBRE PROBLEMÁTICA DE LOS MUSEOS DE LA CIENCIA Y ESTADO DE LA INVESTIGACIÓN HISTÓRICO-CIENTÍFICA EN ESPAÑA. Granada, 16 a 18 de junio de 1983.
CENTENNARY OF «EL PROGRESO MATEMÁTICO» (1881-1991). Zaragoza, 19 al 21 de septiembre de 1991.
II SIMPOSIO INTERNACIONAL GALDEANO. Zaragoza, 21 al 24 de septiembre de 1994.
I JORNADAS DE HISTORIA DE LA CIENCIA PARA PERIODISTAS. Zaragoza, 9-10 de diciembre de 1994.

(11) *Cf. Actas del V Congreso de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias y de las Técnicas* (1991), tomo III.
(12) *Cf. Llull*, 4, nos. 6-7, 4.
(13) A las sucesivas y brillantes intervenciones de Elena Ausejo, secretaria de la SEHCYC, ante la Asamblea de la Unión, se debe en gran parte que el XIX Congreso Internacional de Historia de la Ciencia se celebrara en Zaragoza.

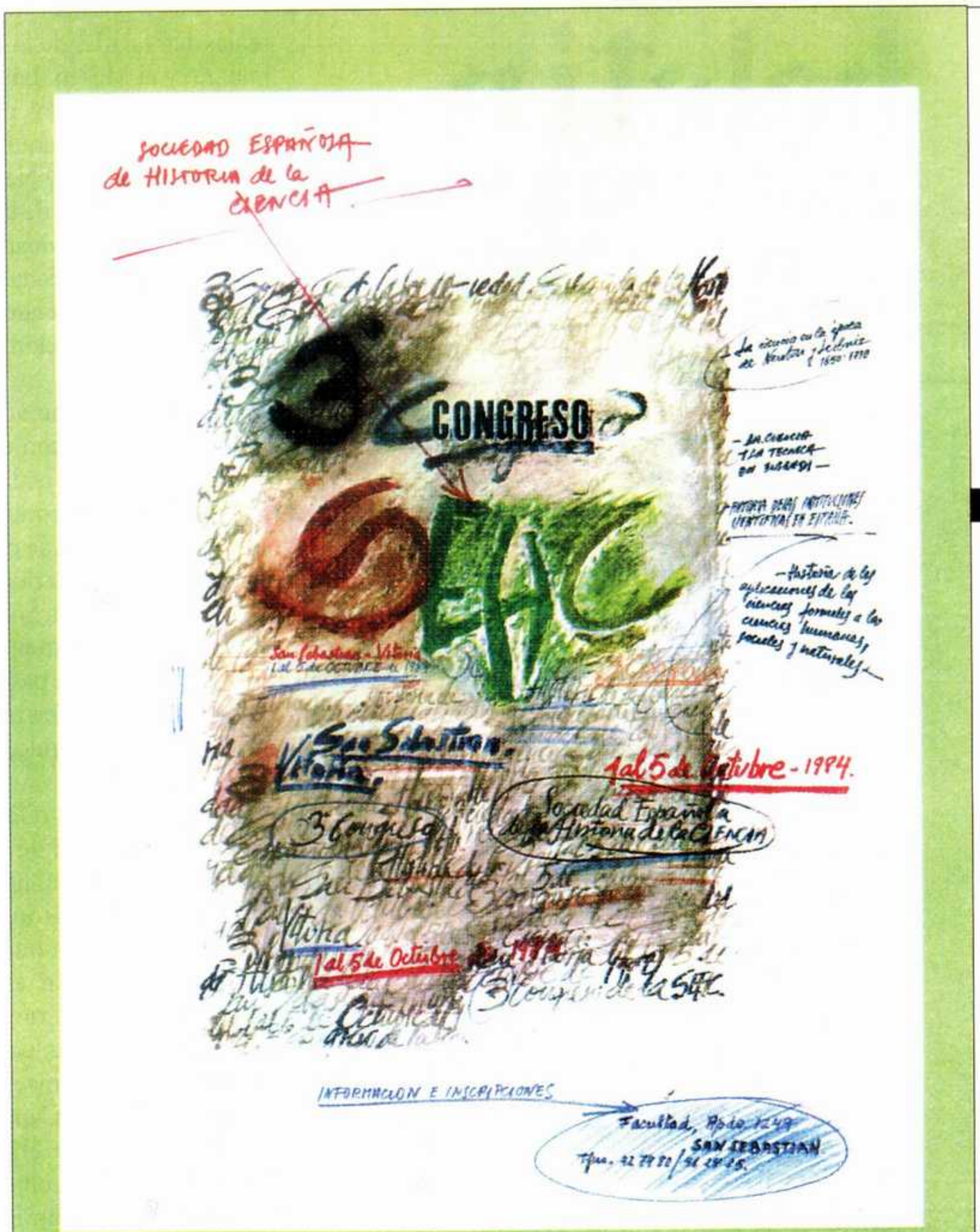


Figura 5. *El cambio de denominación de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias por el de Sociedad Española de Historia de las Ciencias y de las Técnicas se hizo después de haberse celebrado tres Congresos con la primitiva denominación. El cartel que se reproduce pertenece, precisamente, a este III Congreso de la* SEHC *celebrado en San Sebastián, del 1 al 5 de octubre de 1994.*

otros socios y personas interesadas. El Congreso, celebrado en agosto de 1993, constituyó un extraordinario éxito. Asistieron a Zaragoza 1.300 especialistas, de 75 países distintos, que presentaron más de mil trabajos en los 60 simposios y en las diferentes sesiones científicas que se celebraron.

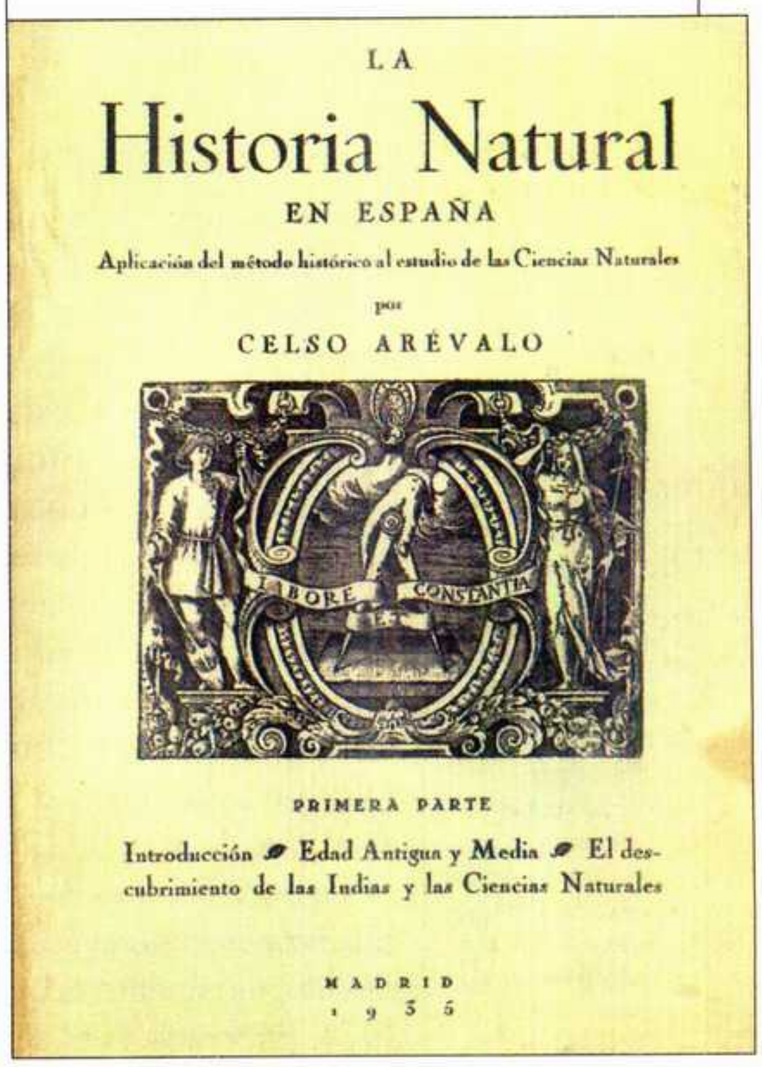
La SEHCYT no ha soslayado un problema, a lo largo de sus más de veinte años de existencia, y éste ha sido el de encontrar una sede estable en la que poder organizar la Biblioteca y dar atención a los socios. Provisionalmente, ha ido instalando su domicilio social en una serie de locales públicos y privados como: Ayala 50, 5º izq.; Duque de Medinaceli 4, 4ª planta (CSIC); Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Complutense (Planta 12); Paseo de las Delicias 61 (Museo Nacional de Ciencia y Tecnología), y Prim 5, que es su actual sede.

En 1991 una nueva Sociedad de Historia de la Ciencia se iba a sumar a las dos existentes, la Societat Catalana d'Història de la Ciència i de la Tècnica. Aunque la Asamblea fundacional tuvo lugar el 27 de mayo de ese año, durante todo el curso 1990-1991 el Institut d'Estudis Catalans, del que la Societat es filial, había amparado a la Comisión Gestora encargada de elaborar los estatutos y difundir el tríptico de la SCHCT. A los pocos meses, la SCHCT celebra en Mahón sus primeras Trobades (septiembre, 1991). Las siguientes tienen lugar en Peñíscola (1992) y Tarragona (1994), habiendo convocado las IV Trobades d'Història de la Ciència i de la Tècnica en la ciudad de Alcoy, para los días 13 a 15 de diciembre de este año de 1996. Se han publicado las Actas de las tres ediciones primeras, al mismo tiempo que se inició la celebración de los Col·loquis d'Historia de la Ciència i de la Tècnica y, en enero de 1994, la publicación de *Ictineu*, el *Butlletí* de la SCHCT.

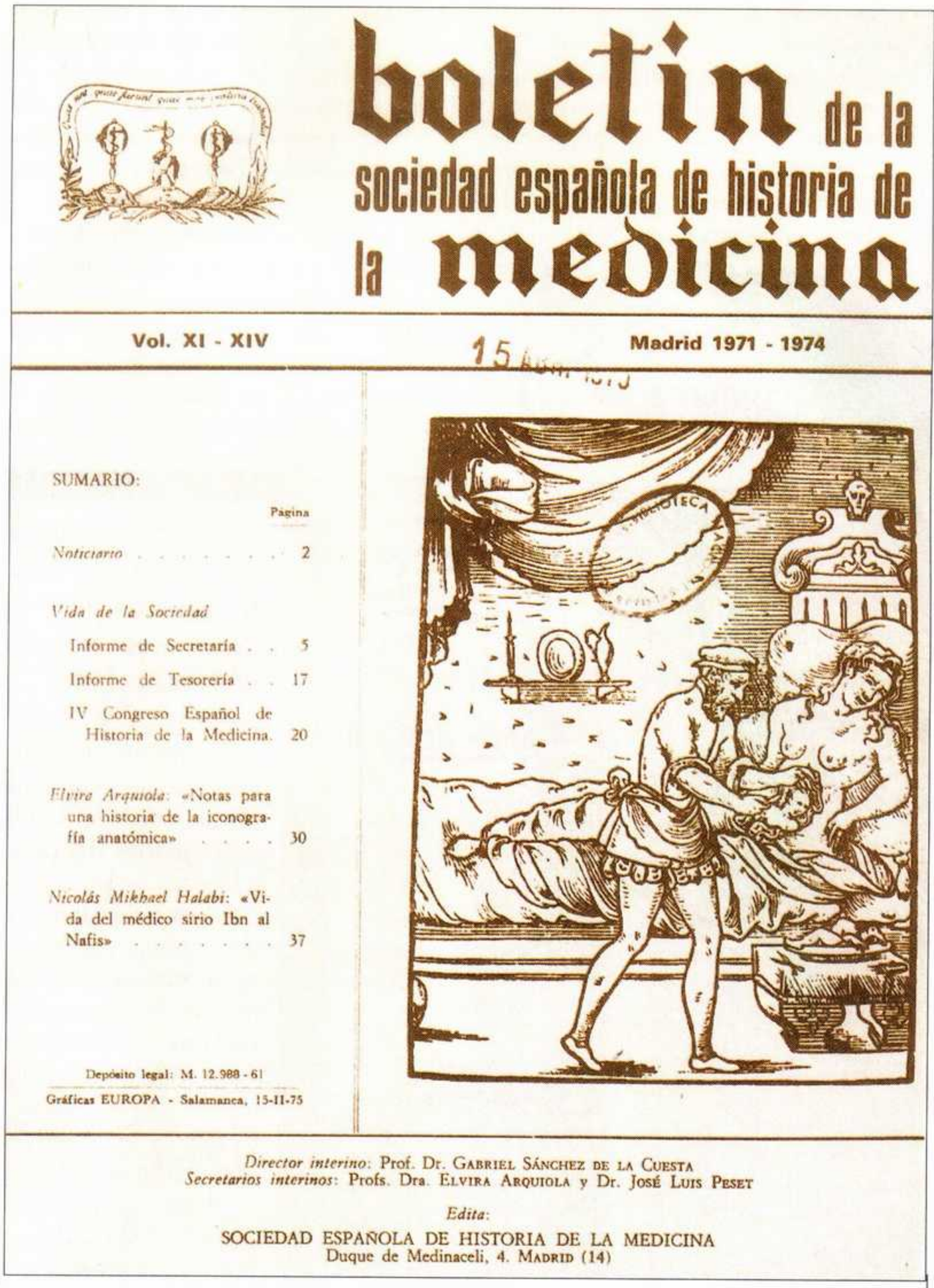
Las Asociaciones que tienen por objeto la historia de las diferentes disciplinas científicas han alcanzado un desarrollo desigual en el Estado español

De algunas disciplinas, fundamentalmente las que han contado con una mayor presencia en los planes de estudios universitarios (Historia de la Medicina e Historia de la Farmacia), se han creado —en estos últimos cuarenta años— algunas Sociedades específicas. Aunque sea de modo breve, se comenta a continuación los principales logros de tres sociedades de historia de la medicina, dos de historia de la farmacia y una de historia de la geología, si bien esta última solamente se corresponde a una comisión dentro de la Sociedad Española de Geología.

La Sociedad Española de Historia de la Medicina se constituyó el 31 de octubre de 1960 en el Instituto de Historia de la Medicina del CSIC (en Madrid, Duque de Medinaceli 4 [ahora nº 6]). En aquella sesión, los profesores Laín Entralgo, Sánchez Granjel y Oliver Rubio ocupa-



La Historia Natural en España, *de Celso Arévalo, sólo se publicó en su Primera Parte (Madrid, 1935). Según señala su autor en el prólogo, con ella pretendía «despertar el interés de los doctos hacia la obra científica de España».*



boletin de la sociedad española de historia de la medicina

Vol. XI - XIV — Madrid 1971 - 1974

SUMARIO:

	Pagina
Noticiario	2
Vida de la Sociedad	
Informe de Secretaría	5
Informe de Tesorería	17
IV Congreso Español de Historia de la Medicina.	20
Elvira Arquiola: «Notas para una historia de la iconografía anatómica»	30
Nicolás Mikhael Halabi: «Vida del médico sirio Ibn al Nafis»	37

Depósito legal: M. 12.988 - 61

Gráficas EUROPA - Salamanca, 15-II-75

Director interino: Prof. Dr. GABRIEL SÁNCHEZ DE LA CUESTA
Secretarios interinos: Profs. Dra. ELVIRA ARQUIOLA y Dr. JOSÉ LUIS PESET

Edita:
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HISTORIA DE LA MEDICINA
Duque de Medinaceli, 4. MADRID (14)

Figura 6. *Después de cuatro años sin aparecer, el* Boletín de la Sociedad Española de Historia de la Medicina *volvió a publicarse con este número, que se hizo corresponder con los volúmenes XI-XIV y los años de 1971 a 1974.*

ron la presidencia. El artículo 3º de sus estatutos, aprobado aquel día, señalaba: «La citada Sociedad tendrá como fin principal cultivar y fomentar mediante publicaciones, concursos y reuniones científicas el estudio y mejor conocimiento de la historia universal del saber médico, de la contribución española al mismo y de la medicina popular de la península ibérica.[14] Rápidamente comenzaron a publicar un *Boletín* y empezaron los preparativos para la celebración de su primer Congreso, que tras sufrir un aplazamiento, pudo celebrarse en el mes de abril de 1963.

La Sociedad y el *Boletín de la Sociedad Española de Historia de la Medicina* vivieron lánguidamente el quinquenio 1970-1974. Superado éste, se publica un número especial del *Boletín*, que corresponde a los volúmenes XI-XIV[15] y vuelven a celebrarse los Congresos. Precisamente, este año de 1996 se ha celebrado en Málaga el X Congreso Nacional de Historia de la Medicina.

La intensa actividad del Seminario de Historia de la Medicina Vasca y del Museo Histórico-Médico Vasco de Lejona, instituciones creadas y dirigidas por el profesor José Luis Goti Iturriaga, fueron el germen de otra asociación, la Sociedad Vasca de Historia de la Medicina (Medikuntza Historiaren Euskal Elkartea). En los primeros meses de 1984 se difunde la idea en un escrito firmado por Ignacio María Barriola, Luis Sánchez Granjel, además del profesor Goti, en el que se apunta su orientación: «promover, facilitar y sostener todas las iniciativas que en sus fines guarden relación con el pasado médico vasco».

El año siguiente celebran el primer Congreso y pronto inician la publicación de un *Boletín* (*Aldizkari*), sin regularidad fija, que recoge, casi exclusivamente, las actividades de la Sociedad, el Seminario y el Museo. Entre la amplia actividad desarrollada por la primera, merece destacarse aquí el homenaje al escritor Pío Baroja y Nessi que se materializó en la edición de la obra de Luis S. Granjel *El último Baroja* (1992).

En 1989, la Sociedad Vasca de Historia de la Medicina quedó inscrita en el Registro de Asociaciones del Gobierno Vasco.[16]

Más tarde, concretamente en diciembre de 1991, con motivo de celebrarse en la Universidad de Cádiz las III Jornadas de Historia de la Medicina Hispanoamericana, se constituyó la Sociedad Hispanoamericana de Historia de la Medicina. Esta Sociedad tiene como finalidad el promover y estimular la investigación en el pasado de las relaciones de la Medicina peninsular con la Medicina del mundo americano de habla hispana.

Por lo que hace referencia a las sociedades de historia de la farmacia, hay que comenzar apuntando que la Sociedad Española de Historia de la Farmacia se constituyó antes que la de Historia de la Medicina. En efecto, el 28 de noviembre de 1949, tuvo lugar la sesión constituyente en los locales que la Real Academia de Farmacia tenía en la madrileña calle de Campoamor. Su primer Presidente fue el profesor Rafael Folch Andreu. Su objeto principal es «la publicación de un *Boletín* que refleje, no sólo el sentir de la Sociedad, sino que además sea el exponente de la cultura de sus miembros, dando cabida en estas páginas a todos aquellos trabajos

PUBLICACIONES DE LA SEHCYT

Llull. Revista de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias y de las Técnicas. (Antes *Boletín de la Sociedad...*).
Facultad de Ciencias Matemáticas, Universidad de Zaragoza.
Nº 0 (mayo 1977), a vol. 19 (nº 36, primer. semestre de 1996).
Director: Mariano Hormigón.

BIS. Boletín informativo de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias y de las Técnicas.
Aparición discontinua.

ACTAS DE CONGRESOS Y SIMPOSIOS
Se han publicado las Actas de los cinco Congresos de la Sociedad celebrados, de los tres primeros Simposios sobre Enseñanza e Historia de la Ciencia, así como de la mayoría de las restantes reuniones científicas en los que la SEHCYT ha intervenido como institución organizadora.

(14) Los estatutos completos se recogieron en el *Boletín de la Sociedad Española de Historia de la Medicina, 1* (nº 1), aparecido con fecha X-XII-1960.

(15) *Boletín de la Sociedad Española de Historia de la Medicina*, XI-XIV, Madrid, 1971-1974.

(16) En *Medikuntza Historiaren Euskal Elkartea 1984-1994*, libro editado por el Seminario Historia Medicina Vasca en 1994, se recoge la historia de la primera década de esta Sociedad.

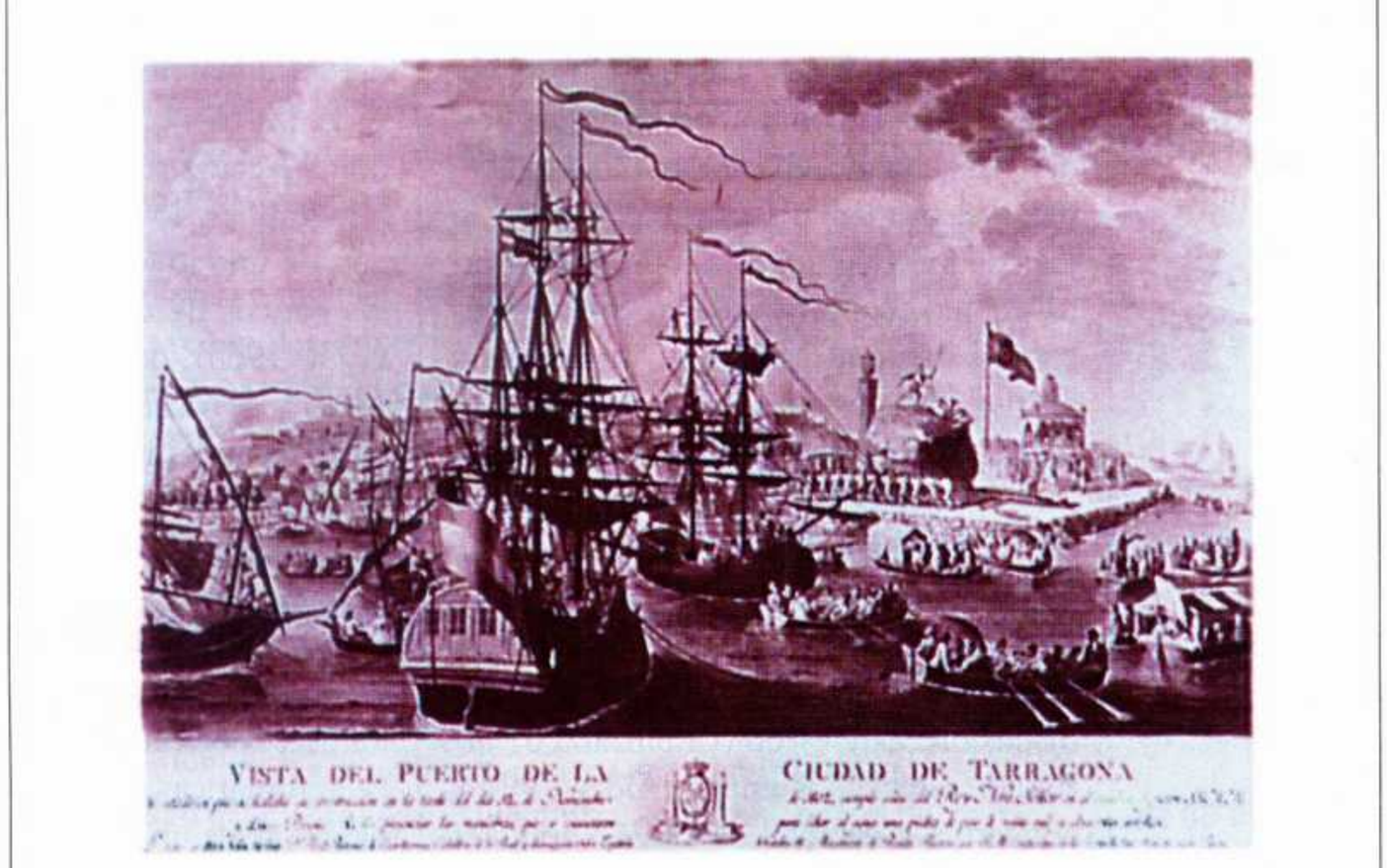


Figura 7. *Portada de las* Actes de les III Trobades d'Historia de la Ciència i de la Tècnica, *organizadas por la Societat Catalana d'Història de la Ciència i de la Tècnica (Barcelona, 1995).*

de carácter histórico con sus aspectos científicos, literarios o artísticos, relacionados con la Farmacia».[17] Dicha publicación, con el nombre de *Boletín de la Sociedad Española de Historia de la Farmacia*, comenzó a publicarse en 1950 y apareció con regularidad hasta 1988.[18]

El año anterior se había producido el fallecimiento de Guillermo Folch Jou, hijo de Folch Andreu, su sucesor en la Cátedra de Historia de la Farmacia en la Universidad Complutense y tercer Presidente de esta Sociedad. Ningún nuevo número se ha añadido —en estos últimos ocho años— a la publicación y la Sociedad Española de Historia de la Farmacia, sin desaparecer definitivamente, no tiene hoy en día ninguna actividad. Dicha falta de actividad se deja sentir en un colectivo de investigadores que, siendo de los más numerosos del Estado español, contempla perezoso la situación actual de la Sociedad.

La Societat d'Amics de la Història i de la Ciència Farmacèutica Catalana, promovida por Ramón Jordi González y editora desde hace un quinquenio del *Butlletí de la Societat d'Amics de la Història i de la Ciència Farmacèutica Catalana*, representa —en la actualidad— la asociación con mayor actividad en historia de la farmacia en todo el Estado español.

Como ya se ha apuntado, la historia de la geología cuenta con una Comisión dentro de la Sociedad Geológica Española. La puesta en marcha de dicha Comisión de Historia de la Geología Española fue acordada en la Junta de la Sociedad celebrada el 2 de febrero de 1993. Publica un *Boletín*, cuyo editor es Leandro Sequeiros, que ya ha alcanzado el número 5.

Se han expuesto hasta aquí los objetos que movieron, en su día, a la fundación de las distintas Asociaciones. Hoy en día dichos objetos, entre los que están el estudio, conocimiento e investigación de la historia de las ciencias, son asumibles por la práctica totalidad de las Sociedades de Historia de las Ciencias del Estado español. Esto no quiere decir que, con el trabajo de ellas solas, la disciplina pueda progresar de manera apreciable.

Por el contrario, el mayor progreso está ligado a una mayor institucionalización de la misma, y en este terreno se ha perdido un tiempo precioso cuando, recientemente, se han aprobado los nuevos Planes de Estudio de las carreras científicas sin que aparezcan —salvo excepciones— las asignaturas de Historia de la Ciencia o de la Historia de la disciplina científica que se trate.

Entre las aportaciones de las Sociedades de Historia de las Ciencias están la edición de revistas, la realización de reuniones científicas y la formación de bibliotecas especializadas. Hoy, como ayer, estas asociaciones requieren el esfuerzo continuado de los socios y de las entidades oficiales para conseguir sus objetivos. Dichos objetivos redundan, no sólo en una comunidad de investigadores cada vez más numerosa y prestigiada, sino en el conjunto de los ciudadanos del Estado español que participan de ellos. **A.G.** ■

Para más información

DOMICILIO DE ASOCIACIONES DE HISTORIA DE LAS CIENCIAS EN EL ESTADO ESPAÑOL

■ *Asociación para la Historia de la Ciencia Española*
Departamento de Árabe. Universidad de Barcelona. Gran Vía 585. 08071 Barcelona.

■ *Comisión de Historia de la Geología de España de la Sociedad Geológica Española*
Editor del *Boletín*: Dr. Leandro Sequeiros. ICE Universidad de Córdoba. Apdo. de Correos 5003. 10480 Córdoba. Fax (957) 27 26 92.

■ *Sociedad Española de Historia de la Medicina*
Unidad de Historia de la Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. 28040 Madrid.

■ *Sociedad Española de Historia de las Ciencias y de las Técnicas*
Prim 5. 28004 Madrid.

■ *Sociedad Hispanoamericana de Historia de la Medicina*
Cátedra de Historia de la Medicina. Universidad de Cádiz. Cádiz

■ *Sociedad Vasca de Historia de la Medicina ≈ Medikuntza Historiaren Euskal Elkartea*
Seminario de Historia de la Medicina Vasca. Facultad de Medicina y Odontología. San Sebastián.

■ *Societat Catalana d'Història de la Ciència i de la Tècnica*
Carme 47. 08001 Barcelona. Tel. (93) 318 55 16. Fax (93) 412 29 94.

■ *Societat d`Amics de la Història i de la Ciència Farmacèutica Catalana*
Provença 366, 1º A. 08037 Barcelona. Tel. (93) 457 54 35.

(17) *Cf. Bol. Soc. Esp. Hist. Farm., 1, nº 1,* 1, 1950.

(18) El último *Boletín de la Sociedad Española de Historia de la Farmacia* publicado correspondió a los números 154-155, del año 39 (1988).

¿DISMINUYE LA FERTILIDAD MASCULINA?

Bernard Jégou

¿Menos espermatozoides y de calidad inferior? El medio ambiente, bajo sospecha

BERNARD JÉGOU es director del Grupo de Estudio de la Reproducción en el Macho, unidad INSERM implantada en la Universidad de Rennes-I.

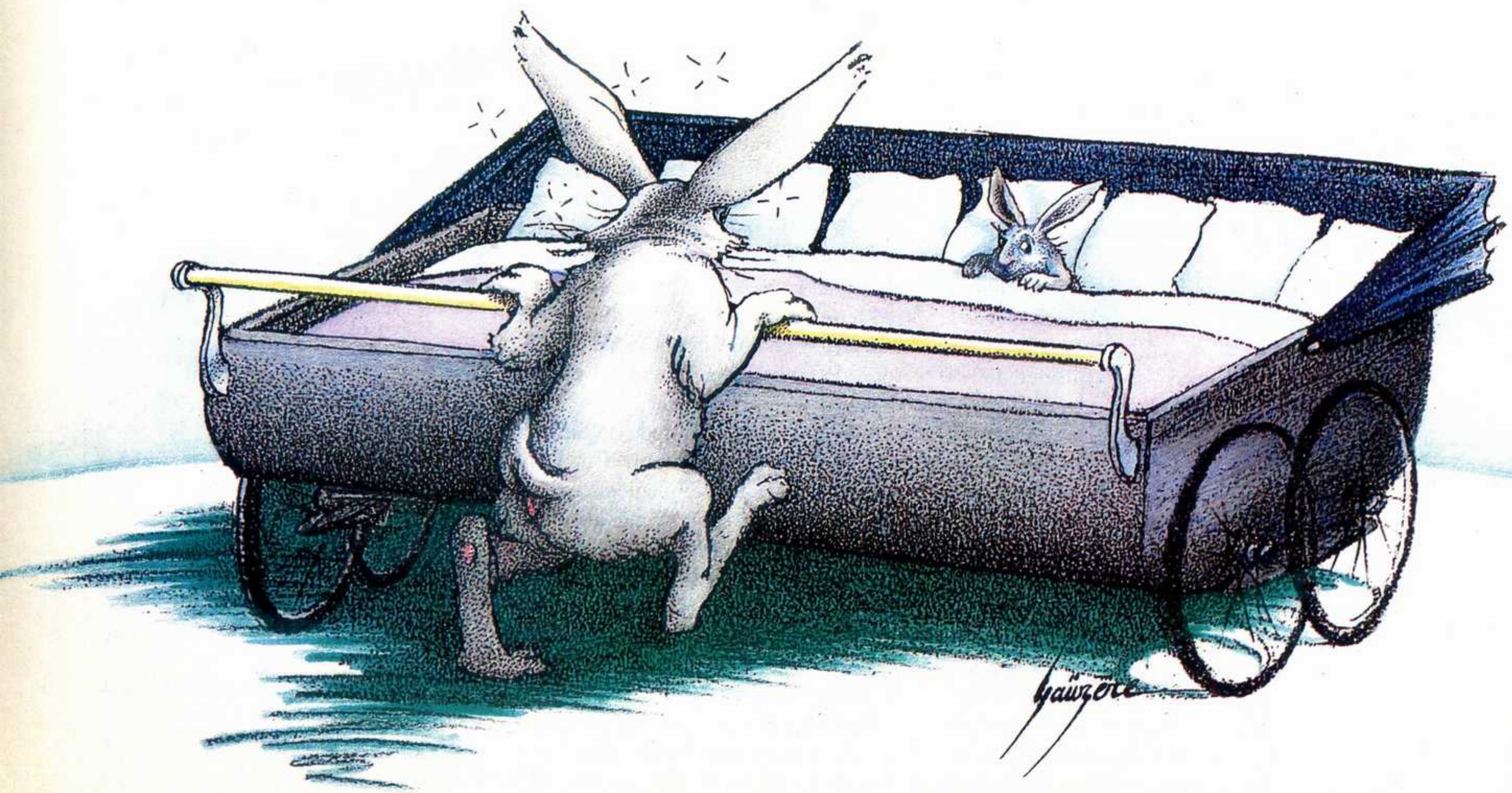
Muchos estudios, aunque no todos, hay que decirlo, indican que en las últimas décadas se está produciendo un descenso, en número y en calidad, de los espermatozoides humanos. Por otra parte, parece que las patologías del aparato reproductor masculino se están multiplicando. Otras investigaciones llegan a la conclusión de que existe alguna alteración de la función reproductiva en diversas especies animales. Son muchos los científicos que se formulan preguntas acerca no sólo de la pertinencia de estas investigaciones y las posibles razones de una evolución negativa, sino también de las transformaciones de nuestro entorno: comportamientos alimentarios, modo de vida, estrés, radiaciones... La atención se centra en las moléculas que actúan como señuelo de hormonas.

¿Puede hablarse de degradación espermática? La cuestión inquieta a la comunidad científica desde 1974, cuando, en Estados Unidos, apareció el primer artículo exponiendo la idea de una degradación, tanto cuantitativa como cualitativa, de las características del esperma (número, movilidad y morfología de los espermatozoides).(1) Luego, un flujo regular de artículos, a menudo con tergiversaciones importantes, ha apoyado o impugnado esta idea. En 1992, un estudio publicado por un grupo de investigadores daneses, dirigido por Elisabeth Carlsen, reavivó con fuerza la discusión. Este estudio analizaba 61 artículos publicados entre 1938 y 1990 y concernía a un total de 14.947 hombres de todos los continentes, aunque mayoritariamente pertenecientes a países desarrollados.(2) La conclusión era que el volumen medio de la eyaculación humana había pasado de 3,4 mililitros en 1940 a 2,75 mililitros en 1990 y que, durante el mismo periodo, la concentración espermática media había descendido de 113 a 66 millones de espermatozoides por mililitro, es decir, una reducción aproximada del 1% anual durante 50 años.

A fin de no incurrir en la crítica de una selección subjetiva de las fuentes bibliográficas, los datos incluidos proceden de una investigación sistemática en los bancos de datos del índice *Medicus* (1930-1965), de los *Current List* (1957-1959) y de *Medline* (1966-1991). Por otra parte, los investigadores daneses solamente consideraron los datos obtenidos mediante hemocitómetros, unas láminas de cristal calibradas que permiten la cuenta de los espermatozoides mediante un microscopio. De este modo, se excluyeron los datos obtenidos por aparatos de cuenta automática, cuyo sentido varía notablemente de un laboratorio a otro, a causa de la falta de normalización de estos instrumentos. Con el fin de limitarse a hombres supuestamente fecundos, el estudio tampoco consideró los datos procedentes, posiblemente, de parejas que habían consultado acerca de algún problema de infertilidad.

A pesar de su rigor, este trabajo suscitó vivas críticas(3) sobre los puntos siguientes:

(1) Nelson y Bunge, *Fertil. Steril.*, 25, 503, 1974.
(2) E. Carlsen *et al.*, *British Medical Journal*, 305, 609, 1992.
(3) H. Fish H. y E.T. Goluboff, *Fertil. Steril.*, 65, 1.044, 1996.



– No todos los laboratorios que recogieron los datos compilados habían seguido los mismos métodos de conteo.

– La distribución de los datos en el tiempo no era homogénea a lo largo de los cincuenta años, y el número de datos del periodo 1950-1970 era bajo.

– Para analizar sus datos, los investigadores utilizaron la regresión lineal,* inadecuada a esta distribución no homogénea.

– La distribución geográfica de los datos tampoco era homogénea en el tiempo; los datos utilizados anteriores a 1970 procedían esencialmente de los Estados Unidos, donde los valores espermáticos aparecen altos, mientras que de los datos posteriores a 1970 sólo el 50 % provenían de aquel país, e incluían los valores bajos de cinco países del Tercer Mundo.

A pesar de todo, el trabajo de los investigadores daneses estimuló a diversos laboratorios a indagar sobre sus propios datos.

¿Resultados contradictorios? Hay que plantear la hipótesis de la diversidad geográfica del fenómeno

Así las cosas, la hipótesis de la degradación espermática se ha visto seriamente reforzada por un estudio efectuado por el CECOS (*Centre d'étude et de conservation des oeufs et du sperme humain*), de París-Bicêtre. La génesis de este trabajo no deja de ser instructiva. En 1979, unos miembros del CECOS, fundado en 1973 por Georges David, se habían interesado no por la evolución de los valores espermáticos, sino por su situación media: habían demostrado que, en su muestra, la concentración espermática de los parisienses fecundos se aproximaba a los 90 millones/ml,[4] cifra cercana a los valores publicados en 1951 por Mac Leod y Golf referentes a los norteamericanos. Esto parecía oponerse a la tesis de la degradación espermática. En 1983, diversos epidemiólogos asociados al CECOS habían analizado la concentración espermática de 833 hombres fecundos de la región parisiense, interesándose, también en este caso, no por la evolución de este valor en el tiempo, sino por su variación según la edad de los donantes. De nuevo observaron que, entre 1973 y 1980, el valor era elevado: 103 millones de espermatozoides/ml. Esto hizo que, en principio, Pierre Jouannet, director del CECOS, y sus colaboradores acogieran el trabajo de sus colegas daneses con escepticismo. Decidieron entonces revisar los parámetros espermáticos de los individuos que habían frecuentado su Centro. La muestra contaba con dos bazas importantes: el reclutamiento importante de hombres fecundos desde 1973 y la permanencia, a lo largo de veinte años, de los métodos utilizados para contar y estudiar los espermatozoides. Esto permitió establecer que, de 1973 a 1992, la concentración espermática en 1.351 hombres sanos de la región parisiense y con fertilidad probada había descendido por término medio casi el 2 % anual (60 millones/ml en 1992 contra 89 millones/ml en 1973).[5] Por otra parte, el porcentaje de espermatozoides móviles y de morfología normal descendió, respectivamente, el 0,6 % y 0,5 % anual. En cambio, y a diferencia de los resultados de Carlsen, no se observó ningún descenso significativo en nacidos antes de 1959, a 78 millones/ml en los nacidos después de 1970. El descenso era, en este caso, del 2,1 % anual. Respecto al número de espermatozoides móviles en las eyaculaciones de estos hombres, descendió de 170 millones a 129 millones.[7] Por tanto, después del estudio de Carlsen de 1992, tres laboratorios de tres países europeos, explotando sus propias bases de datos y recurriendo a análisis estadísticos rigurosos, apoyan la hipótesis de la degradación. Además, una comunicación reciente indica la existencia de degradación espermática en Atenas entre 1977 y 1993.[8] Sin embargo, la decadencia general no ha sido establecida.

CARACTERÍSTICAS NORMALES DE REFERENCIA DEL ESPERMA HUMANO

VOLUMEN	≥ **2,0 ml**
CONCENTRACIÓN DE LOS ESPERMATOZOIDES	≥ **20 millones/ml** (si menos: oligospermia; ausencia de espermatozoides: azoospermia)
NÚMERO TOTAL DE ESPERMATOZOIDES	≥ **40 millones por eyaculación**
MOVILIDAD	≥ **50 % de espermatozoides de movilidad progresiva** (si menos: astenozoospermia)
MORFOLOGÍA	≥ **30 % de forma normal** (si menos: teratozoospermia)

Fuente: OMS, *Analyse du sperme humain et de l'interaction des spermatozoïdes avec le mucus cervical*, ediciones INSERM, 1993.

el volumen de las eyaculaciones (3,8 ml por término medio).

Otro estudio llevado a cabo en Gante (Bélgica), en el laboratorio dirigido por Franck Comhaire, tomó como muestra 416 donantes de esperma[6] durante un periodo de diecinueve años. Resultado: la concentración media de espermatozoides descendió de 70 millones/ml en el periodo 1977-1980 a 60 millones/ml en 1990-1995. El descenso era, pues, del 0,7 % anual, compensado por un ligero aumento del volumen de las eyaculaciones durante el mismo periodo. La proporción media de espermatozoides que presentaban una morfología normal pasó del 39 % en 1977-1980 a menos del 27 % en 1990-1995, mientras que la de aquellos que tenían movilidad normal pasó del 53 % aproximadamente en 1977-1980 a, más o menos, el 32 %. La proporción de donantes que había presentado o bien un descenso de la concentración espermática, o bien un descenso de la morfología y de la movilidad había pasado, en el periodo considerado, del 5 % al 41 %. Finalmente, en un estudio más reciente, Stewart Irvine y sus colaboradores obtuvieron los datos siguientes: en 577 escoceses nacidos entre 1951 y 1973, la concentración espermática pasó de 98 millones/ml en los

En efecto, varios estudios concluyen que se observa una falta de evolución negativa de los parámetros espermáticos durante las últimas décadas en Finlandia,[9] en Toulouse,[10] y en Estados Unidos.[11] El estudio finlandés compila otros seis estudios efectuados en diferentes laboratorios entre 1958 y 1992, que agrupan en total a 849 hombres. En cuanto al estudio de Toulouse, se hizo sobre unos efectivos relativamente reducidos (302 hombres), entre 1977 y 1992.

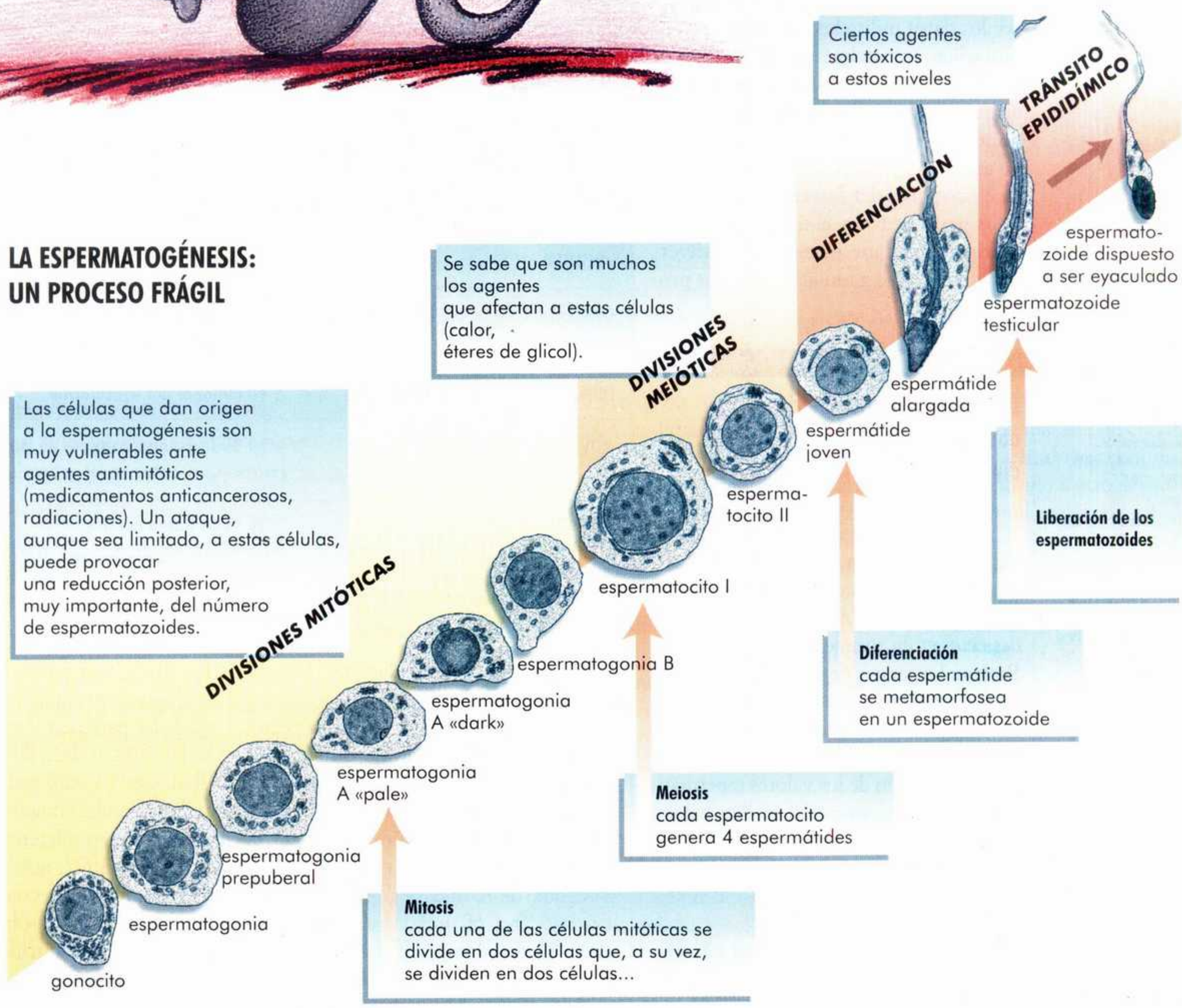
Según J. Suominen, la falta de degradación espermática en Finlandia podría explicarse por la buena calidad global del medio ambiente en este país, aunque en el interior del país, se observaron diferencias de concentración entre las zonas rurales (valores más altos) y las urbanas (valores más bajos). De igual modo, y según el equipo dirigido en Toulouse por Louis Boujan, el grado global de contaminación, supuestamente más elevado en París que en Toulouse, podría explicar en parte el hecho de no observarse degradación en la ciudad rosada.

El primer estudio americano, dirigido por Harry Fish, es una compilación de los resultados de espermogramas efectuados entre 1970 y 1994 por tres bancos de esperma ubicados en Roseville (Minne-

(4) David *et al.*, *Fertil. Steril.*, *31*, 453, 1979.
(5) J. Auger *et al.*, *New Engl. J. of Med.*, *332*, 281, 1995.
(6) Van Waeleghem *et al.*, *Human Reproduction*, *11*, 101, 1996.
(7) Irvine *et al.*, *B.M.J.*, *312*, 467, 1996.
(8) Adamopoulos *et al.*, *9th European Testis Workshop on molecular & cellular endocrinology*, 14-19 abril 1996, Geilo (Noruega).
(9) J. Suominen, M. Vierula, *B.M.J.*, *306*, 1.579, 1993.
(10) L. Bujan *et al.*, *B.M.J.*, *312*, 471, 1996.
(11) C.A. Paulsen *et al.*, *Fertil. Steril.*, 65, 1015, 1996; H. Fish *et al.*, *Fertil. Steril.*, 65, 1.009, 1996.

LA REGRESIÓN LINEAL es un método de análisis estadístico. En un diagrama, los datos forman una *nube* de puntos. El método permite trazar la recta que representa la tendencia general. Cuando los datos son poco homogéneos (varias *nubes* alejadas unas de otras), la validez del método es dudosa.

Figura 1. La espermatogénesis es el proceso *que, a partir de células germinales, conduce a la producción de los espermatozoides. La duración del proceso es, aproximadamente, de 74 días, a lo que hay que añadir una semana de tránsito en el canal del epidídimo —un órgano pegado al testículo—, periodo durante el cual los espermatozoides pasan a ser fecundantes. La espermatogénesis humana es particularmente vulnerable, ya que la cantidad de células germinales madre es limitada, la eficacia de la espermatogénesis, débil, y su duración, larga.*



LA ESPERMATOGÉNESIS: UN PROCESO FRÁGIL

sota), Nueva York y Los Ángeles, y correspondía a 1.283 hombres candidatos a vasectomía. Dicho estudio indica un aumento muy ligero de la concentración y de la movilidad espermática. Sin embargo, hay que decir que los efectivos de cada uno de los bancos eran limitados: 662 hombres en 24 años en Roseville (27 hombres por año); 400 en 22 años en Nueva York (18 hombres por año), y 221 en 16 años en California (14 hombres por año). Además, los métodos de examen de los espermatozoides eran diferentes en cada centro; el centro de Nueva York incluso cambió de tipo de hemocitómetro durante aquel periodo (en 1978), lo que habría podido introducir desviaciones importantes. Las diferencias, muy llamativas, de concentraciones observadas entre los diversos centros (131,5 millones de espermatozoides por ml en Nueva York, 100,8 en Roseville y 72,7 en Los Ángeles), probablemente, tienen su origen, al menos en parte, en estas diferencias metodológicas.

El segundo estudio americano fue el de Alvin Paulsen en el conglomerado de Seattle y Tocoma (Estado de Washington), y analizó los datos de los espermogramas de 510 hombres sin enfermedad aparente y donantes de esperma en el marco de una serie de catorce estudios, todos ellos llevados a cabo en el mismo laboratorio y por los mismos técnicos entre 1972 y 1993. A lo largo de estos veintiún años, se observó una pequeña elevación de las concentraciones, la movilidad espermática y el volumen de las eyaculaciones.

La ausencia de algún elemento crítico determinante en las metodologías utilizadas en los estudios basados en el análisis de datos procedentes de un mismo laboratorio, como los de Auger, Irvine y Van Waeleghem —que mostraron degradación espermática— y los de Bujan y Paulsen —sin decadencia—, permite apuntar seriamente la hipótesis de la diversidad geográfica del fenómeno.

Otro punto de debate es el carácter retrospectivo de los estudios, ya que únicamente unos estudios prospectivos planificados permitirían anticipar y evitar eventuales desviaciones. Sin embargo,

resultaría ingenuo pensar que los estudios prospectivos pueden escapar a la desviación principal que se reprocha a los estudios retrospectivos: una selección de donantes que llevara a tratar a una población no representativa de la población general. En efecto, cualquier tentativa de desarrollar estudios prospectivos en vo-luntarios tropieza con graves reticencias.[12] La desviación en la selección se presenta en la medida en que los hombres que responden favorablemente a la solicitud de los experimentadores pueden pertenecer mayoritariamente a una categoría social determinada (por ejemplo, mandos intermedios y profesores), o bien a una categoría de la población que, preocupada por su fertilidad, desea aprovechar el estudio para informarse del estado de su función reproductiva.

Paralelamente a la discusión sobre una posible degradación espermática, existe un interrogante alimentado por la creciente frecuencia del cáncer de próstata y de testículo en el transcurso de los veinte últimos años. Este aumento se ha constatado en todos los países en los que se ha podido efectuar este tipo de estudio.[13] El de cáncer de testículo (de 2,3 % a 5 % anual según los países), es particularmente significativo, ya que no está vinculado a la prolongación de la duración de vida, como ocurre con el cáncer de próstata. El cáncer testicular se desarrolla principalmente en el hombre joven, en el cual, entre los 25 y los 35 años, es el tipo de cáncer más frecuente. Por otra parte, se constata, desde hace veinte años y en varios países, un aumento de los casos de criptorquidia (ausencia de descenso de los testículos al escroto después del nacimiento, lo que, frecuentemente, desemboca en esterilidad) y de hipospadia (no se produce el cierre de la uretra). Es cierto, sin embargo, que esto podría ser consecuencia de la atención cada vez mayor que prestan los médicos y las familias a este tipo de afección.

¿Hay una relación etiológica entre la degradación espermática y el índice creciente de afecciones del tracto genital, y entre estas afecciones mismas? Aunque es prematuro responder a esta pregunta, sí es interesante considerarla como hipótesis de trabajo; una hipótesis que, por el momento, se basa esencialmente en un hecho: en Finlandia, se da la circunstancia de que, por una parte, la incidencia de las hipospadias y del cáncer de testículo es muy baja y, por otra, que es el país donde las concentraciones espermáticas se cuentan entre las más elevadas del mundo, sin que, después de la segunda guerra mundial, se haya detectado degradación espermática. En cambio, Dinamarca presenta una acusada degradación, con una concentración espermática dos veces menor. La hipótesis se basa también en la constatación de que, tanto en el hombre como en el animal, criptorquidia y suspensión de la espermatogénesis van emparejadas, y que los riesgos de cáncer testicular aumentan claramente en los individuos criptorquídicos. Finalmente, se ha comprobado la existencia de una evolución negativa de la función reproductiva en la fauna salvaje de diversos puntos de la Tierra. Durante los años 1980, Theodora Colborn, subvencionada por el World Wildlife Fund (WWF), descubría que dieciséis especies de predadores de la región de los Grandes Lagos, en Estados Unidos —incluidos peces, aves, reptiles y mamíferos—, presentaban graves trastornos de la reproducción a causa de anomalías que afectaban todo el tracto genital, la producción espermática y la normalidad del sistema hormonal. Otros estudios confirmaron que anomalías graves de la función reproductiva masculina afectan hoy a especies de gasterópodos, reptiles, peces y aves, así como a diversas especies de mamíferos. Estos estudios están recogidos en una obra publicada por el Ministerio danés de Medio Ambiente y Energía.[14]

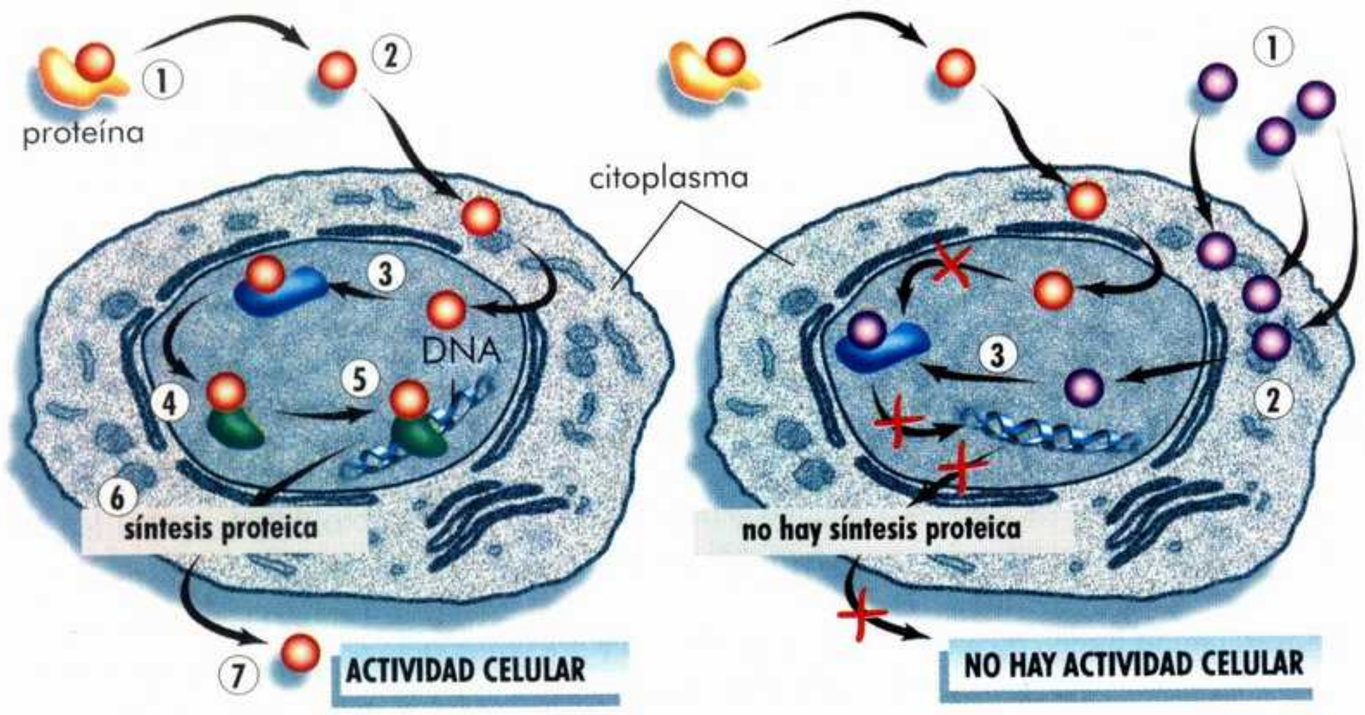


Figura 2. En el funcionamiento hormonal *normal (a la izquierda), el estradiol, una hormona esteroidea, está unido a una proteína de transporte (1). Liberado de esta proteína (2), se difunde en el citoplasma de la célula y luego se une a su receptor (3, 4), provocando un cambio de conformación. El receptor puede entonces unirse a un campo preciso del DNA celular (5), lo que induce la transcripción celular y luego, en el citoplasma, la síntesis proteica (6). En el escenario (a la derecha) en el que la xero-hormona interferirá, ésta se difunde en la célula (2) y luego se une al receptor del estradiol (3). Pero, a diferencia del estradiol, no induce cambio de conformación normal del receptor y, por tanto, no genera respuesta celular.*

Se han demostrado diversas relaciones entre el entorno y la función reproductiva masculina

Globalmente, la hipótesis de la degradación debe considerarse seriamente. ¿Cuáles serían sus causas? La implicación directa de factores genéticos parece poco probable, teniendo en cuenta la rapidez de la evolución en los países donde se ha constatado (descenso del 1 % al 2 % anuales en la concentración espermática del hombre) y su aparición simultánea en zonas geográficas diferentes. Sin excluir la existencia de cierta susceptibilidad genética en algunos individuos,[15] es lógico buscar el origen del problema en las modificaciones de nuestro entorno. En efecto, se sabe que el testículo es uno de los órganos más vulnerables a las radiaciones, al calor y a los xenobióticos.*

¿Pueden estas diferencias del entorno repercutir en la espermatogénesis y la integridad del aparato reproductor? Se han demostrado diversas relaciones entre el entorno y la función reproductiva masculina. En una situación de vida moderna normal, la actividad sexual media de la población humana fluctúa según la estación: la frecuencia de las relaciones sexuales alcanza su máximo en otoño (los días se acortan), y su estiaje tiene lugar en primavera.[16]

En cuanto a los niveles de testosterona sanguínea, sus valores más elevados se dan en otoño. En ambos hemisferios, los parámetros espermáticos se alteran en verano respecto al invierno, lo cual puede ser consecuencia de la prolongación del fotoperiodo.

Varios indicios demuestran que algunos cambios de las condiciones medioambientales influyen en la función reproductiva. El índice de cáncer de testículo podría variar según el lugar de residencia (rural o urbano), la condición social e incluso, según ciertos estudios controvertidos, las prácticas deportivas... y hasta las religiosas.[17] Los valores espermáticos de

LOS XENOBIÓTICOS, expresión de aparición reciente, designa las moléculas extrañas a un organismo biológico.

(12) A. Spira, comunicación personal.
(13) H.O. Adami *et al.*, *Int. J. Cancer*, 59, 33, 1994.
(14) J. Toppari *et al.*, *Male Reproductive Health and Environmental Chemicals with estrogenic effects*, Ministerio del Medio Ambiente y Energía, Copenhague, 1995.
(15) B. Jégou *et al.*, *Copntracept. Fertil. Sex.*, 23, 1, 1995.
(16) A. Reinberg *in* Ortavant y Reinbert, *Rythmes et reproduction*, Masson, 1980.
(17) A.J. Coldman *et al.*, *Br. J. Cancer*, 46, 449, 1982.

los americanos de origen japonés que viven en Hawai son superiores a los de los americanos del mismo origen que viven en las ciudades de la costa oeste de Estados Unidos. Se ha visto que las características espermáticas de los miembros de una asociación danesa de consumidores de alimentos biológicos eran superiores a las de la población danesa en general; probablemente, las diferencias se explican por un distinto estilo de vida. Las parejas en las que el hombre está expuesto al calor en su vida profesional (ceramistas, siderúrgicos),[18] o que permanecen sentados durante más de tres horas diarias en un vehículo (por ejemplo, los conductores de autobuses), es decir, en una posición que provoca probablemente la elevación de la temperatura testicular, tardan más tiempo que el promedio de los hombres en engendrar hijos.[19] Los hábitos en el vestir, especialmente el uso de un slip ajustado, han sido mencionados con gran frecuencia. Sin embargo, no se trata más que de una suposición. Este efecto podría ser, simplemente, un eventual factor agravante en sujetos ya predispuestos a cierta insuficiencia de la función reproductiva.

La exposición a las radiaciones ha aumentado notablemente desde hace algunas décadas, a causa de la multiplicación de la radiografía y del desarrollo de la energía nuclear civil y militar. Se sabe que, a dosis radiactivas fuertes, el funcionamiento testicular queda afectado, aunque actualmente es difícil determinar la influencia que pueden tener en la degradación espermática dosis débiles de radiaciones. Algunos datos destacan también la posible implicación del estrés sobre el número, la movilidad y la morfología de los espermatozoides. Y, finalmente, existe una gran concordancia entre la evolución del consumo mundial de tabaco —conocido tóxico de la espermatogénesis— y el periodo considerado en los estudios sobre la degradación espermática.[20]

El análisis de acontecimientos catastróficos permite identificar sin ambigüedades algunos agentes deletéreos. La particular susceptibilidad de las células testiculares a las radiaciones ha sido objeto de infinidad de artículos, mientras que la lista de los agentes químicos, medicamentos y drogas identificados como nefastos para el desarrollo testicular y la espermatogénesis va ampliándose cada vez más. En el capítulo de las catástrofes bien identificadas, figura, en 1984, la esterilización de casi 4.000 obreros, trabajadores de empresas norteamericanas en los platanares de Costa Rica, después de haber utilizado un plaguicida, el dibromocloropropano (DBCP).

Otras contaminaciones químicas se han producido en Japón y Taiwan, donde madres encinta que ingirieron aceite de arroz contaminado por plaguicidas organoclorados y difenilos policlorados tuvieron hijos que presentaron en la pubertad anomalías graves del tracto genital.[21]

Pero, aunque la acción de ciertos productos a dosis fuertes está comprobada, no es evidente que de ello puedan deducirse sus efectos a dosis débiles. Los investigadores centran su atención en agentes denominados *impostores endocrinos, xenohormonas*, o *perturbadores endocrinos*, que pueden interferir con la acción de las hormonas esteroides sexuales.

De origen natural, aunque también sintético (como el DBCP, los PCB y los plaguicidas organoclorados), las xenohormonas se encuentran en la cadena alimentaria y se comportan como hormonas esteroides sexuales. Las primeras xenohormonas que se estudiaron fueron los xeroestrógenos, que imitan la acción del estradiol. El estradiol es el estrógeno principal que produce el ovario durante el ciclo y, a la vez, el que tiene la actividad más importante en el desarrollo, mantenimiento y funcionamiento del tracto genital femenino (por tanto, en la fertilidad). Ejerce sus efectos mediante un receptor celular que puede interaccionar con otros estrógenos, pero también con sustancias xenohormonales, debido a características comunes de sus estructuras. Hormona sexual femenina, el estradiol tiene también un papel importante en el macho: se produce en el testículo, desde la vida fetal hasta la edad adulta. Sus receptores aparecen muy pronto en el testículo de los mamíferos en el transcurso de la vida. En ausencia de receptores del estradiol funcional, la producción espermática, y probablemente también la fertilidad masculina, pueden verse comprometidas. Los xenoestrógenos pueden administrarse de forma deliberada como medicamentos, por ejemplo, en mujeres embarazadas (ejemplo del dietilestilbestrol). Los xenoestrógenos también pueden ingerirse con la alimentación, contaminar el aire o el agua, o estar presentes en locales profesionales. Por tanto, son de origen sintético (medicamentos, productos químicos y domésticos, cosméticos) o biológico, como los fitoestrógenos o los estrógenos presentes en las excreciones humanas (estrógenos urinarios).

Para que un xenoestrógeno actúe, es necesario que su capacidad de unión a los receptores del estradiol sea suficiente, que la cantidad de moléculas que llegan al tejido-diana sea claramente superior a la de estradiol, que no se une, o se une mal, a las proteínas de enlace de los esteroides presentes en los líquidos biológicos que podrían captarlo, y, finalmente, que las células-diana estén expuestas en momentos precisos del desarrollo gonádico, o durante un periodo de duración suficiente.

Entre las decenas de millares de productos químicos fabricados por el hombre, solamente se han ensayado algunos agentes por sus actividades xenohormonales. Pero los xenoestrógenos presentes en la alimentación y de origen sintético no constituyen más que una pequeña parte de la totalidad de los xenoestrógenos;

LA CALIDAD SEMINAL DE LOS ESPAÑOLES

La supuesta disminución de la calidad seminal en los varones, así como la discusión tanto sobre sus posibles causas ambientales como sobre su repercusión en la fertilidad, es un tema actual de debate científico.

En nuestro país, un estudio realizado en el banco de semen del Dr. S. Marina y presentado en el Congreso Nacional de Andrología de 1995 aporta datos sobre los varones españoles. En el estudio se analizaron las medias anuales del volumen seminal, recuento espermático total y porcentaje de movilidad de las muestras seminales de 1.222 candidatos a donantes de semen (varones solteros estudiantes universitarios entre 18 y 25 años) en el periodo 1977 a 1995. La conclusión de dicho estudio es la constatación de un descenso de la calidad seminal en los donantes de semen españoles, aunque dentro del rango de normalidad, entre los años 1977 y 1995.

RESULTADOS DEL ESTUDIO

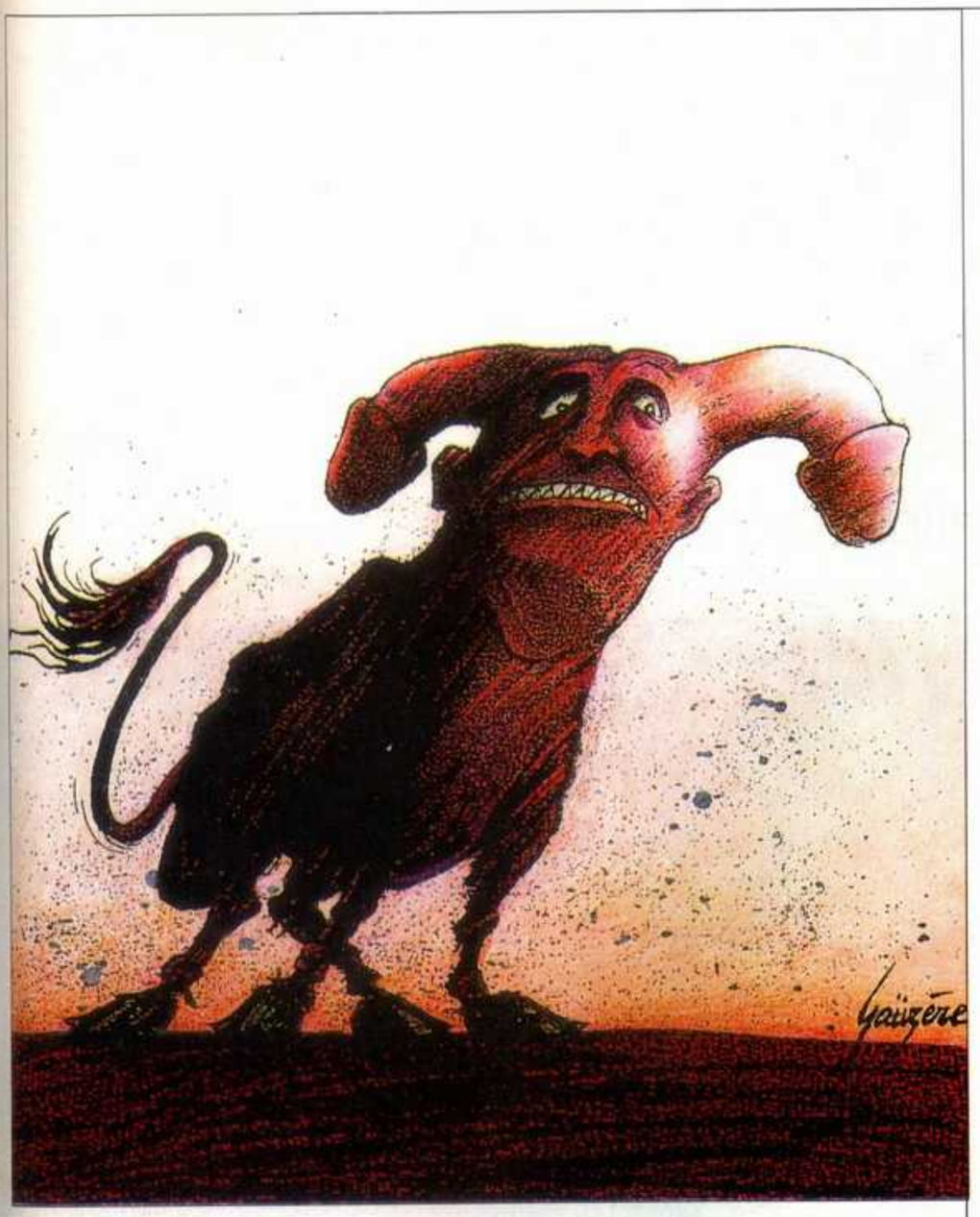
periodo	recuento espermático total	% de movilidad	volumen seminal
1977	386,4 millones	64,7	3,8 ml
1995	255,7 millones	52,1	3,3 ml

Fuente: Dr. J.Mª V. S., Unidad de Andrología, Servicio de Medicina de la Reproducción Institut Universitari Dexeus.

Los resultados mostraron una disminución significativa del 33,8 % en el recuento espermático total (386,4 millones de espermatozoides en 1977, frente a 255, 7 millones en 1995) y del 19,4 % en el porcentaje de movilidad (64,7 % en 1977, frente a 52,1 % en 1995). La disminución en el volumen seminal no fue estadísticamente significativa (3,8 ml en 1977, frente a 3,3 ml en 1995).

Dr. J. Mª Vendrell Sala

(18) R. Mieusset, L. Bujan, *Int. J. Androl.*, *18*, 169, 1995.
(19) P. Thonneau *et al.*, *The Lancet*, *347*, 204, 1996.
(20) M.F. Vine, *B.M.J.*, *312*, 506, 1996.
(21) *Ibid.* n. 14.



el resto está formado por estrógenos naturales, especialmente de origen vegetal: los fitoestrógenos. Los xenobióticos tienen una función. Pero, ¿cuál? ¿No se anulan entre sí?

No tenemos datos acerca de los efectos eventuales de los fitoestrógenos sobre la reproducción masculina. En la mujer, se piensa que pueden disminuir el riesgo de cáncer de mama (en Asia, donde el régimen alimentario es muy rico en soja, este tipo de cáncer es poco frecuente). En el animal, se conocen los efectos de ciertos fitoestrógenos: la ingesta de trébol, rico en isoflavonas, provoca, en el carnero, descenso de la producción de espermatozoides, e hipertrofia de mamas y de las vesículas seminales.[22]

Aparte de los accidentes mencionados antes, en Costa Rica y Asia, hay muy pocos datos que incriminen directamente los xenoestrógenos industriales en las alteraciones de las funciones reproductivas humanas. Pero, experimentalmente se ha demostrado que la administración de varios xenoestrógenos a fuertes concentraciones, como plaguicidas organoclorados (metoxicloro, lindane, etc.), PCB (policlorobifeniles) o alquifenoles (tensioactivos presentes en detergentes y champús), induce alteraciones en la función reproductiva del vertebrado macho.[23] Un estudio reciente de Richard Sharpe demuestra que varias xenohormonas son capaces, a concentraciones compatibles con aquellas a las que el hombre está expuesto, de inducir disminución de peso y de las gónadas, así como de la producción espermática en la rata.[24]

Algunos compuestos pueden asimismo interferir con la acción de los estrógenos, pero por vías que no implican directamente su unión con el receptor del estradiol. Se ha demostrado una interacción con el receptor de la dioxina, llamado también receptor Ah («Aryl Hydrocarbon Receptor»). Por consiguiente, cabe suponer que los derivados de la dioxina ejercen unos efectos inhibidores de la acción normal de los estrógenos (efectos llamados antiestrogénicos) a través de esta vía particular. Por otro lado, determinados compuestos, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (moléculas orgánicas formadas a alta temperatura, por ejemplo, por los automóviles) influyen en el metabolismo de los estrógenos.

Las investigaciones sobre las xenohormonas están sólo empezando. Además de los xenoestrógenos, recientemente se han descubierto los xenoandrógenos, que bloquean hormonas andrógenas naturales —es el caso del principal metabolito del DDT, el p-p'DDE—. El bloqueo de la masculinización de un individuo (efecto antiandrógeno) es tan nefasto como su feminización (efecto estrogénico).

Por tanto, para analizar las causas posibles de la degradación espermática allí donde se ha constatado, hay que tener en cuenta la interacción de estas actividades xenohormonales.

Se trata de unas actividades que, a veces, son contradictorias, y algunos investigadores advierten que hay más agentes fabricados por el hombre con efectos antiestrogénicos que agentes con efectos estrogénicos.[25] También es notable el hecho de que ciertas xenohormonas puedan quedar privadas de efecto cuando se ensayan separadamente a pequeña concentración, pero, en cambio, ser tóxicas cuando se ensayan en combinación y a las mismas concentraciones.[26] Pero no es menos cierto que muchísimas otras moléculas no xenohormonales, como, por ejemplo, los éteres del glicol que aparecen frecuentemente en la composición de las pinturas, pueden ejercer efectos negativos sobre la función reproductiva masculina.

¿Hay que deducir de todo esto un riesgo a la baja de la fertilidad masculina? La respuesta no es sencilla. Algunas modificaciones de las características espermáticas no repercuten forzosamente sobre la fertilidad. La administración, entre los años 1950 y 1970, de un potente estrógeno, el DES (dietilestilbestrol), a las mujeres embarazadas, no parece haber reducido la fertilidad de sus descendientes masculinos, a pesar de que sí ha aparecido un índice inusual de anomalías en su tracto genital y un descenso del número y la movilidad de sus espermatozoides. Pero también en un individuo fértil perfectamente sano la concentración espermática puede fluctuar hasta el 75 % de su valor medio de un día para otro, y esto incluso cuando el plazo de abstinencia está estrictamente controlado.[27] Además, aunque el promedio de la concentración espermática humana es, aproximadamente, de 60 millones/ml, es difícil poner de manifiesto una alteración de la fertilidad mientras esta concentración no sea inferior a 5 millones/ml.

Por consiguiente, es poco probable que una degradación media de la concentración espermática del 20 % al 50 % desde hace varias décadas se traduzca en un descenso de la fertilidad en la población globalmente considerada. En cambio, ciertos estudios, como los de Elisabeth Carlsen y de Jacques Auger, sugieren el aumento de una categoría de hombres que presentan concentraciones espermáticas inferiores a 20 millones/ml. Si la calidad de los espermatozoides también está afectada, como lo indican diversos estudios, la combinación de estos fenómenos podría traducirse, para algunas parejas, en un tiempo más dilatado de concepción, como ya se ha observado en parejas en las que el hombre está expuesto a plaguicidas o al calor,[28] y tener como consecuencia el aumento sensible de la medicalización en la procreación.

Dado que, todavía durante mucho tiempo, la degradación de la función reproductiva masculina no podrá confirmarse de manera unívoca, las controversias sobre este tema se prolongarán en los meses y los años futuros. Un análisis crítico y en profundidad de la situación actual permite, no obstante, considerar que se dispone de una serie de presunciones suficientes para afirmar, teniendo en cuenta la gravedad de las consecuencias eventuales del fenómeno, que se impone la vigilancia y que es indispensable activar las investigaciones en este campo.

La combinación de estos fenómenos podría traducirse en un incremento de medicalización en la función reproductiva

Dado el carácter probablemente multifactorial de los fenómenos implicados, me parece indispensable efectuar sin tardanza un esfuerzo de investigación multidisciplinaria a escala internacional.

Las líneas maestras de lo que debería ser este esfuerzo han sido presentadas recientemente por Jégou, Spira y Jouannet[29] y constituyen actualmente los ejes de investigación de la red PERE (Perturbaciones del entorno y reproducción).

B.J. ■

(22) C. Pelissero-Benneteau, *Les phyto-œstrogènes: des œstrogènes de l'environnement*, Conseil supérieur de l'hygiène publique, 1996.
(23) *Ibid.* n. 14.
(24) R. Sharpe *et al.*, *Environm. Health Perspectives, 103*, 1136, 1996.
(25) S. Safe, *Priorities*, 6, 6, 1994.
(26) J.P. Sumpter y S. Jobling, *Environmental Health Perspectives, 103*, Supl. 7, 173, 1995.
(27) R. Sherins, *New Engl. J. Med., 332*, 327, 1993.
(28) *Ibid.* n. 19.
(29) *Ibid.* n.15.

Para más información

■ J. Toppari *et al.*, *Male Reproductive Health and Environmental Chemicals with estrogenic effects*, Ministerio de Energía y Medio Ambiente, Copenhague, 1995.

LA QUÍMICA DE LA MILBILLONÉSIMA DE SEGUNDO

Yann Gauduel

Las reacciones químicas, analizadas con destellos ultrabreves

YANN GAUDUEL
es director de investigación del Inserm y lleva a cabo trabajos sobre química física molecular en el Laboratorio de óptica aplicada del ENSTA (Escuela nacional superior de técnicas avanzadas) de la Escuela politécnica de Palaiseau.

¿Qué ocurre durante el intervalo de tiempo extremadamente breve que tarda en producirse una reacción química? Los investigadores empiezan a saberlo gracias a láseres capaces de emitir destellos de fantástica brevedad. Inimaginable hace todavía unos años, esta reconstrucción de la película de los hechos que tienen lugar a escala atómica prefigura la química del mañana.

Más allá del tubo de ensayo o de la retorta, la química ahonda cada vez más en el mundo microscópico. A este nivel, la reacción química tiene como protagonistas a las moléculas, los iones, los átomos y los electrones. Al interactuar, estas partículas dan origen a nuevas especies o, al romper sus enlaces, se alejan unas de otras. ¿Qué ocurre entre el momento en que se ponen en presencia los reactivos y el momento en que aparecen los productos? ¿Cuáles son las etapas intermedias en la formación de un enlace químico? ¿Por qué ciertas especies se forman y otras no? Se espera que la respuesta a estas preguntas venga de la exploración a escala atómica o molecular. Lo atestiguan los muchos premios Nobel de química atribuidos a científicos que han emprendido este camino, como el francés Jean-Marie Lehn (en 1987) o los norteamericanos Rudolph Marcus (en 1992)[1] y George Olah (en 1994), por no citar sino los más recientes.

Para dilucidar los mecanismos que rigen la creación o la transformación de las moléculas, ¿qué químico no ha soñado con filmar los sucesos? Sin embargo, la duración de la acción es extraordinariamente breve, inferior al picosegundo (1ps = 10^{-12}s, una billonésima de segundo) y las distancias implicadas son extremadamente cortas, fracciones de nanómetro (1 nm = 10^{-9} m, una millonésima de milímetro). En una molécula, dos átomos que distan unas décimas de nanómetro vibran a un ritmo que se mide en fracciones de picosegundo o menos. Por último, las moléculas de un líquido, bajo la acción de la agitación térmica, realizan movimientos desordenados y chocan entre sí varias veces por picosegundo. Comprender los fenómenos químicos, incluso los más simples, constituye un reto situado en los confines de dos mundos, el de lo infinitamente pequeño y el de lo infinitamente breve.

Registrar unos sucesos tan fugitivos requiere un destello luminoso de gran brevedad. Como en fotografía, se trata de evitar las imágenes borrosas asociadas al movimiento. Desde los años 1980, ciertos láseres pulsados producen impulsos luminosos ultrabreves: los «láseres femtosegundo» (1 fs = 10^{-15} segundo). Estos láseres no permiten realizar verdaderas fotografías. No obstante, ayudan al investigador a seguir el desplazamiento infinitesimal de los átomos, a captar, en tiempo real, los cambios de conformación de las moléculas en un gas o un líquido e incluso a identificar estados químicos intermedios. Desde hace unos años, estos láseres femtosegundo han revolucionado los conocimientos sobre el comportamiento de los átomos o moléculas a escala microscópica (fig. 1).

Un impulso láser para desencadenar una reacción, otro para «fotografiarla» y unos ordenadores para analizar los resultados

Con estos nuevos instrumentos, los investigadores se han sentido como entomólogos que, acostumbrados a observar los insectos con una lupa binocular, dispusieran súbitamente de microscopios de aumento fabuloso. Dentro de la inmensa cosecha de informaciones, ha sido preciso aprender a identificar los fenómenos muy fugaces y a distinguirlos unos de otros. Los sucesos, pues, se descomponen en reacciones elementales, las cuales, puestas una a continuación de otra, permiten reconstruir la película completa de una reacción química.

Pero «iluminar» en el momento preciso las moléculas que están reaccionando no es cosa fácil. Las interacciones son tan breves que la búsqueda sería desesperada de no ser por la ayuda que se brinda a la

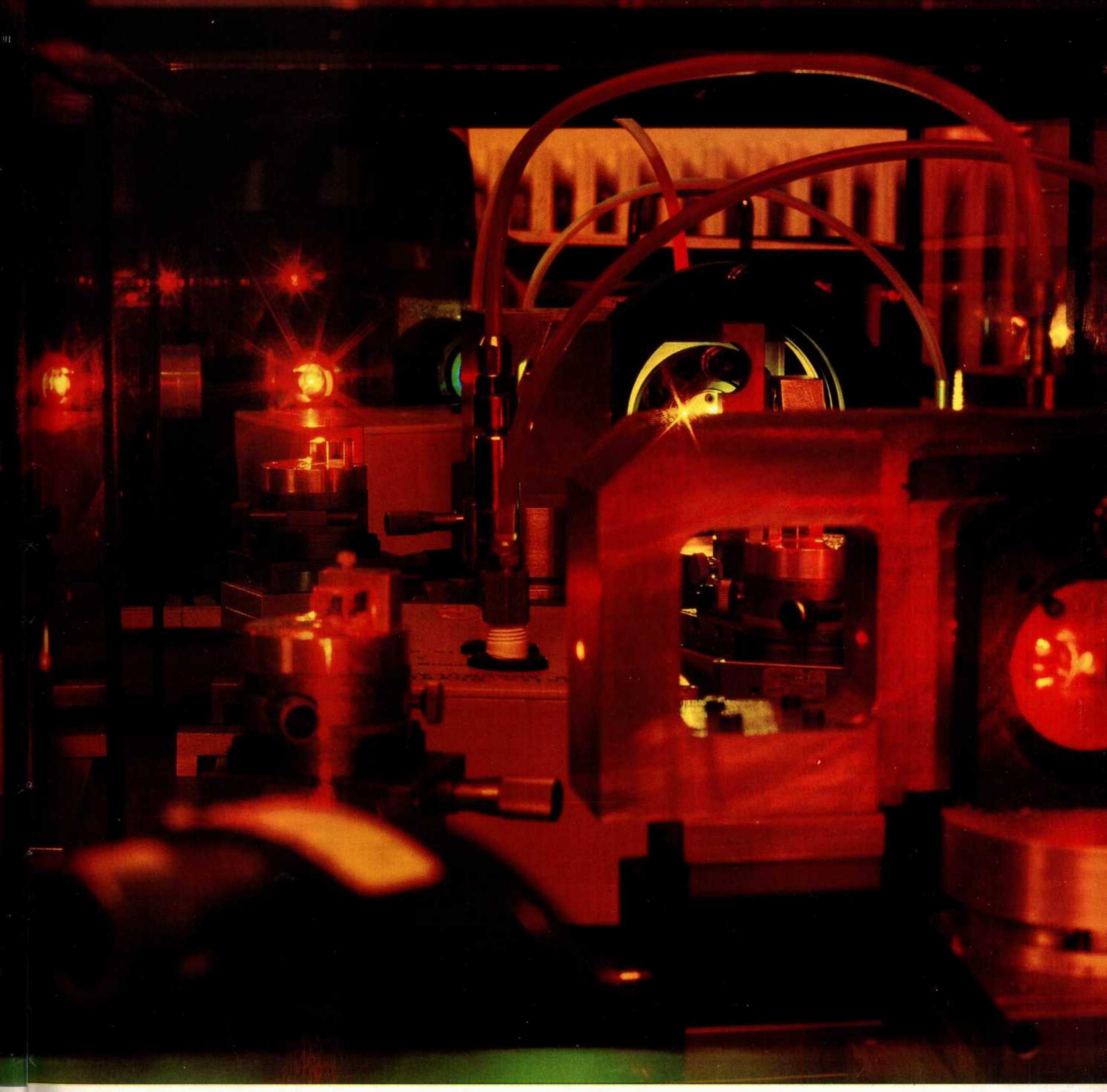
Figura 1. Con los láseres ultrabreves, los investigadores sondean el comportamiento de las moléculas que intervienen en una reacción química a la escala del femtosegundo (10^{-15}s); descubren así, en lo infinitamente pequeño y lo infinitamente breve, una complejidad a veces insospechada. La fotografía muestra un sistema de láseres utilizado en los experimentos de «química femtosegundo» realizados en el Laboratorio de óptica de Palaiseau. (Foto Jean-Noël Pignet.)

(1) R.A. Marcus, *Nobel lecture, Rev. Mod. Phys.*, 65, 599, 1993.

naturaleza. En vez de poner los reactivos en presencia, como se hace en química clásica, los investigadores se las arreglan para desencadenar la reacción estudiada en un momento preciso. En general, recurren a un primer impulso láser (una «chispa») que precede al que sirve para observar. Subrayemos que la realización y la interpretación de estas observaciones no sería posible sin el aporte de simulaciones numéricas de los fenómenos. Estas simulaciones son de tal complejidad que generalmente corren a cargo de superordenadores.

El estudio de las reacciones en tiempos ultrabreves se basa más en la espectroscopia que en la fotografía. Con este método, se analiza la luz absorbida o reemitida por los átomos (o las moléculas) tras el paso de un impulso láser. El color y, más exactamente, las características espectrales de dicha luz, llevan informaciones sobre las transformaciones y los sucesos ocurridos.

El primer impulso femtosegundo desencadena la reacción en un medio en el que nada ocurría; da la señal de partida. El segundo impulso, retardado con respecto al primero, tiene por objeto poner a prueba a los actores de la reacción química en curso de evolución. Una vez que ha pasado este impulso, los investigadores recogen la luz que sale de la célula que contiene el medio en reacción.



¿De qué está formada esta célula? En primer lugar, del propio impulso láser, modificado por la absorción de parte de sus fotones por los átomos y las moléculas presentes; por otra parte, de la luz reemitida y dispersada en distintas direcciones por estos mismos átomos o moléculas.

Con este procedimiento se registra una sola instantánea de la reacción. ¿Cómo acceder a su desarrollo completo? Repitiendo la secuencia tantas veces como sea necesario... La reacción completa se reproduce idéntica y, en cada ocasión, se modifica el intervalo entre los dos impulsos láser. Se consigue así reconstruir la película de los sucesos producidos entre

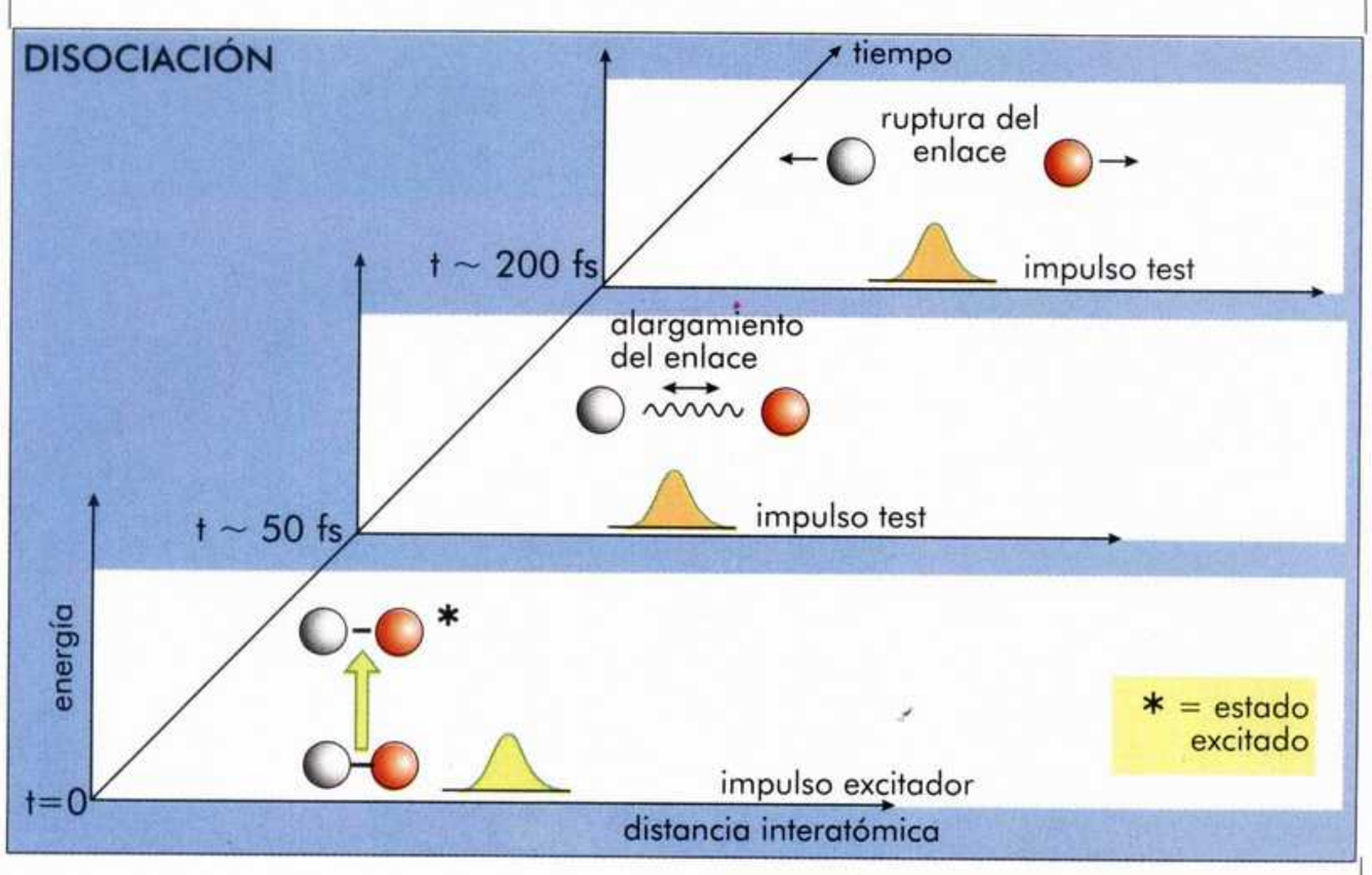


Figura 2. El aporte de energía *(unos pocos electronvoltios) debido a un impulso luminoso puede provocar un desequilibrio entre las fuerzas atractivas y repulsivas de los átomos de una molécula. De ahí deriva un alargamiento del enlace químico, seguido de su ruptura. Esta separación se produce en menos de un picosegundo. Un segundo impulso luminoso ultrabreve hace las veces de sonda. Repitiendo el experimento con distintos intervalos de tiempo entre el impulso excitador y el impulso sonda, es posible seguir los sobresaltos de la molécula y su ruptura.*

50 femtosegundos y 100 picosegundos después del top inicial.

¿Cómo actúan los impulsos luminosos? Los fotones del primer impulso suministran energía a la molécula o átomo y los ponen en un estado inhabitual, llamado estado excitado. En tal estado, los átomos y moléculas son eventualmente más aptos para reaccionar con sus vecinos o para cambiar de conformación. En una molécula, en efecto, los enlaces de covalencia unen los átomos poniendo electrones en común. La distribución de las nubes electrónicas alrededor de cada átomo confiere a las especies químicas unas propiedades reactivas especiales. Los fotones del impulso láser perturban precisamente estas nubes electrónicas, con lo que modifican las propiedades químicas de las moléculas que los absorben.

La transferencia de los fotones a la molécula es tan rápida que los átomos no sufren prácticamente ningún desplazamiento durante el paso del impulso excitador. Se producen entonces algunos procesos químicos: disociación de moléculas, eyección de electrones o iones, cambio de arquitectura molecular. El efecto del segundo impulso también es instantáneo. La radiación que sale de la zona activa lleva la huella de la reacción en el preciso instante en que pasaba el impulso. El investigador puede ver en la luz recogida si las moléculas giraban como trompos o los átomos vibraban como montados sobre resortes.

El estudio de la materia a la escala del femtosegundo empezó realmente a comienzos de los años 1980, cuando, en los laboratorios Bell (Estados Unidos) y luego en el laboratorio de óptica aplicada de Palaiseau (compartido por la Escuela nacional superior de técnicas avanzadas y la Escuela politécnica), aparecieron los impulsos ópticos femtosegundo suministrados por láseres de colorantes (véase recuadro). En el último decenio, la carrera hacia impulsos cada vez más breves ha sido emprendida principalmente por el grupo de Charles Shank, del laboratorio norteamericano Lawrence Berkeley.[2] Se dispone hoy de impulsos de una decena de femtosegundos dentro de una amplia gama de colores que van del infrarrojo al ultravioleta lejano.

Ahmed Zewail (California Institute of Technology), pionero de esta técnica, ha estudiado desde 1985 las primeras etapas de la fragmentación, por la luz, de moléculas poliatómicas como el cianuro de yodo (ICN). La energía suministrada por un impulso femtosegundo lleva la molécula a un estado electrónico muy excitado donde alcanza fácilmente el umbral de ruptura del enlace entre el átomo de yodo I y el grupo cianuro CN.[3] La ruptura, analizada en tiempo real por un segundo haz láser ultrabreve, es consumida en 205 fs; es el tiempo que necesitan los fragmentos para alejarse el uno del otro una décima de nanómetro (fig. 2).

El movimiento atómico desencadenado por un impulso femtosegundo no necesariamente lleva a la disociación de la molécula. Se asiste también a cambios de estructura, como la isomerización *cis-trans*, en la que un grupo de átomos pasa de un lado a otro de la molécula (fig. 3). Es el caso del estilbeno, estudiado por Graham Fleming en Chicago, por Robin Hochstrasser en la Universidad de Pennsylvania y, más recientemente, por el grupo de Jürgen Troe en Göttingen.[7] Al absorber un fotón, la molécula en la conformación *trans* pasa a un estado excitado intermedio en el cual uno de los ciclos bencénicos gira 90°. Este estado, que requiere el franqueo de una barrera de energía, se alcanza en 70 ps. Puede obtenerse un estado transitorio totalmente compa-

LOS LÁSERES FEMTOSEGUNDO

Los avances tecnológicos en la generación de impulsos luminosos de duración inferior a 10^{-12} s tuvieron lugar a comienzos de los años 1980. Durante más de diez años, los impulsos ópticos femtosegundo fueron exclusivamente producidos por láseres de colorantes. Desde hace unos años, el láser sólido de zafiro dopado con titanio permite producir también estos impulsos ultrabreves.[4] El récord del mundo lo detenta actualmente C.V. Shank (Lawrence Berkeley National Laboratory) con impulsos de 6 fs, lo que corresponde a unos pocos periodos de oscilación de la onda óptica.

La amplificación por un láser suplementario suministra unos impulsos luminosos caracterizados por una duración comprendida entre 20 y 100 fs y una potencia máxima situada en el dominio de los gigavatios (1 gigavatio = 10^9 vatios). Al penetrar en el líquido, esta potencia máxima genera un nuevo impulso ultrabreve que tiene la particularidad de ser blanco: contiene todas las longitudes de onda desde el ultravioleta próximo al infrarrojo próximo. Este auténtico láser blanco proporciona unos impulsos luminosos de duración comprendida entre unas decenas y un centenar de femtosegundos. Con dicha fuente de luz ultrabreve formada por una multitud de longitudes de onda, el investigador dispone de una eficaz herramienta para estudiar, en tiempo real, la dinámica de formación de un enlace químico, la velocidad de transferencia de una carga elemental (electrón o protón) entre dos moléculas y, con mayor generalidad, las etapas elementales de un proceso fotofísico o fotoquímico en un gas o un líquido.[5,6]

(2) R.W. Schoenlien *et al.*, *Appl. Phys. Lett.*, 58, 801, 1991.
(3) G. Roberts y A.H. Zewail, *J. Phys. Chem.*, 95, 7.973, 1991.
(4) C. Le Blanc *et al.*, *Opt. Lett.*, 18, 141, 1993.
(5) P.F. Barbara y W. Jarzeba, *Advances in Phtochemistry*, 15, 1, 1990.
(6) S. Mukamel, *Ann. Rev. Phys. Chem.*, 41, 647, 1990.
(7) J. Schroeder y J. Troe, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, 38, 163, 1987.

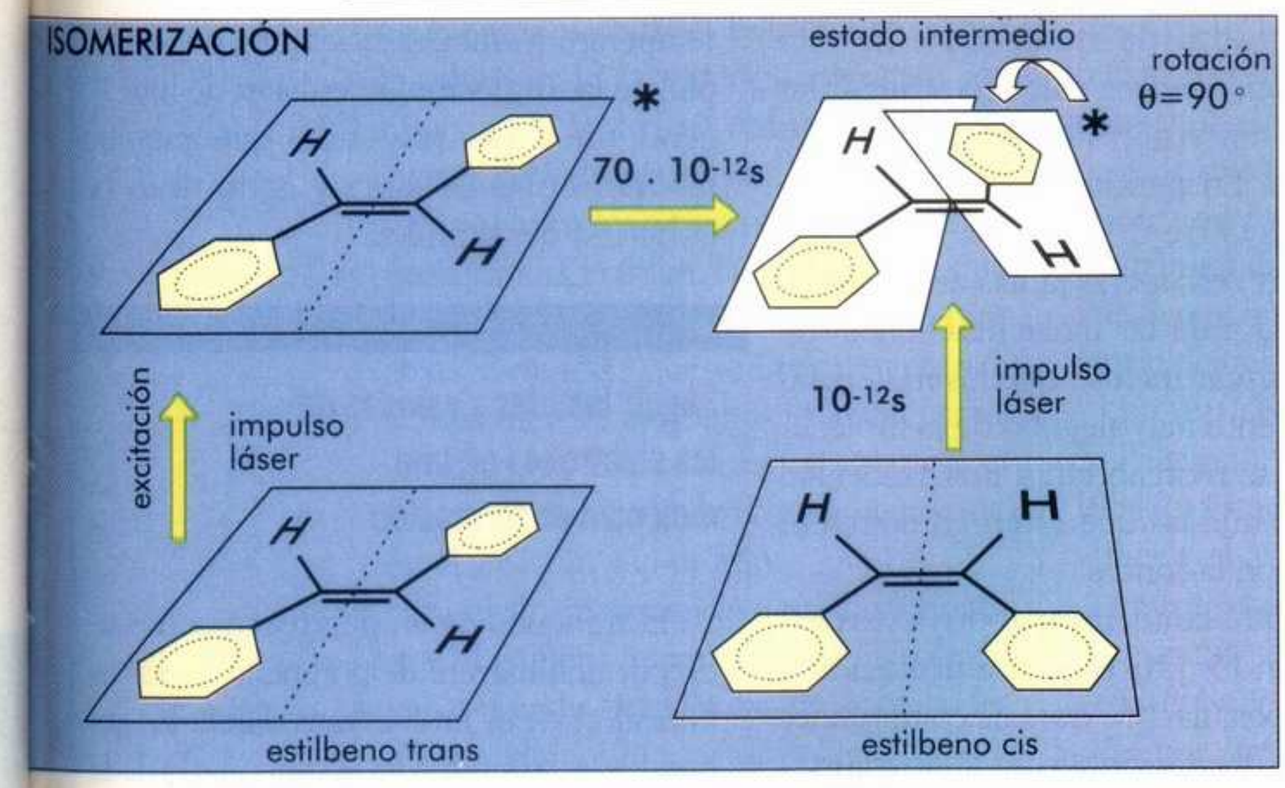


Figura 3. La ***isomerización*** *cis-trans del diestilbeno en solución en ciclohexano es un caso muy estudiado de cambio de estructura de una molécula. Ésta, en el estado trans, recibe un impulso láser y pasa a un estado excitado. Luego de una rotación parcial de uno de sus ciclos bencénicos alrededor del doble enlace que los une, este estado constituye una etapa intermedia antes del paso a la configuración cis del diestilbeno.*

materia. Con ellos sabemos pasar gradualmente del estado gaseoso diluido con átomos aislados o de grupos de dos o tres átomos (que en realidad son moléculas) a racimos cada vez mayores de decenas, cientos y miles de átomos que poseen todas las características de un estado condensado, líquido o sólido.

La exploración de estos efectos está particularmente adaptada a la fotoquímica de los fenómenos a la escala del picosegundo (fig. 4). Jhobe Steadman y Jack Syage, del Laboratorio de astrofísica de Los Ángeles, han diseccionado una de las reacciones más elementales de la química: la disociación de un ácido disuelto en

rable partiendo de la conformación *cis*; en tal caso, la barrera de energía está ausente y la maniobra tiene lugar en 1 ps.

Este experimento se diferencia de los primeros estudios de Zewail, realizados en medios muy diluidos, chorros o gases moleculares, por el hecho de producirse en solución en un líquido, el ciclohexano. Las principales tendencias de la química femtosegundo, en efecto, están orientadas hacia las reacciones en fase líquida. Éstas son de lejos las más corrientes en química y su complejidad es también mucho mayor. Además de poner de manifiesto el fenómeno, el método ha permitido a los investigadores abordar efectos más sutiles, como por ejemplo el hecho de que la dinámica isomerización *cis-trans* está in-

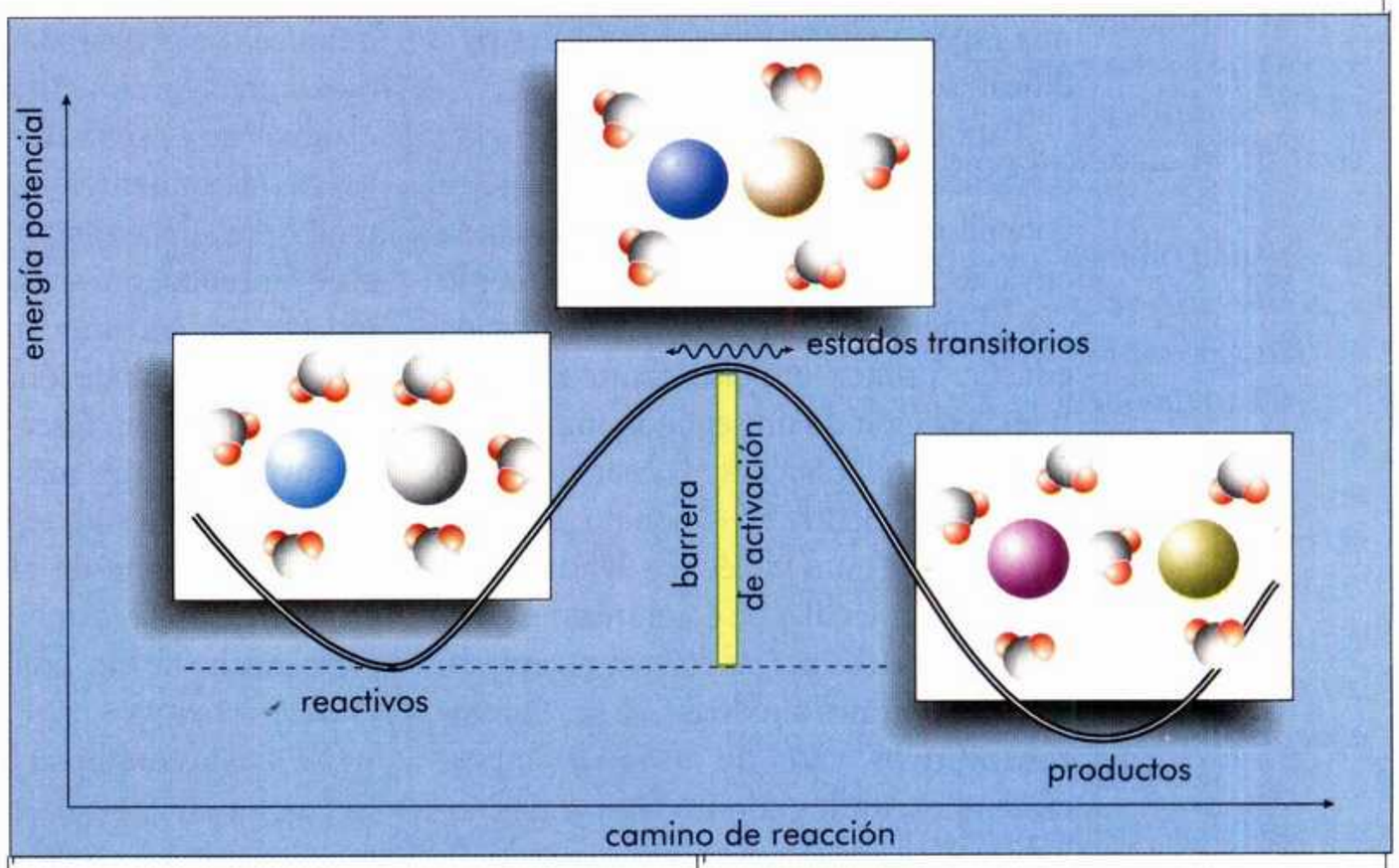


Figura 5. Una reacción química puede asimilarse a una especie de recorrido de los átomos y las moléculas por valles y colinas que representan la energía puesta en juego. Los caminos favorables a la transformación de los reactivos en productos dependen del relieve y de la existencia de puertos. Éstos corresponden a zonas de cruce de las superficies de potencial (estado transitorio) sobre los caminos de reacción.

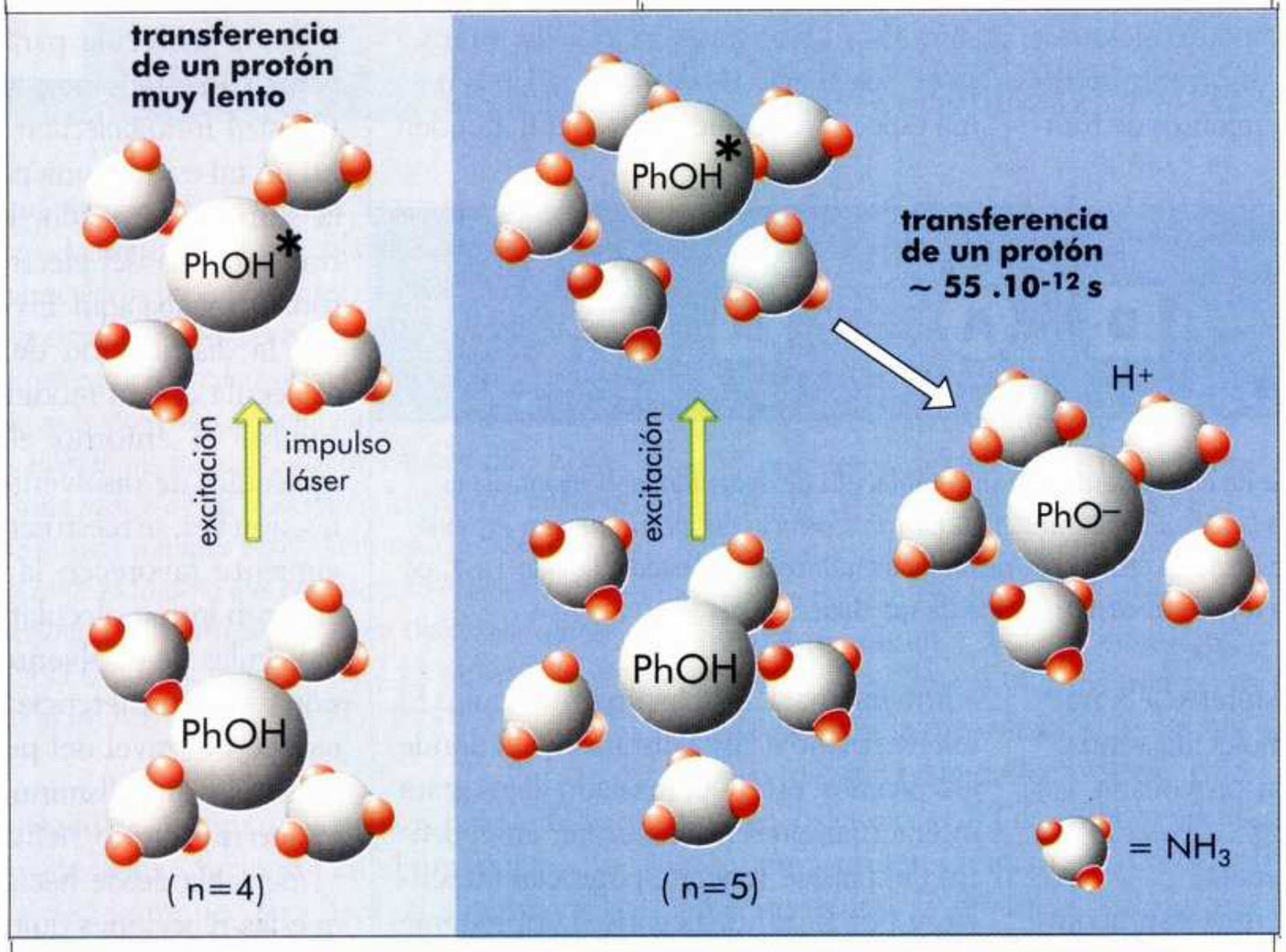


Figura 4. ***La asociación de moléculas*** *en racimos o jaulas modifica las propiedades reactivas de una molécula. Aquí, el fenol excitado por un impulso láser cede su protón en 55 ps cuando está rodeado por cinco moléculas de amoniaco, mientras que tarda cien veces más en hacerlo cuando sólo hay cuatro moléculas a su alrededor (transferencia casi prohibida).*

fluida por fenómenos de rozamiento entre la molécula de diestilbeno y las moléculas de ciclohexano. Ello prueba que la estructura y el movimiento de una molécula pueden estar influidos por su interacción con las moléculas del medio, una idea muy natural que se verifica a nivel microscópico.

El estudio de los efectos del medio es esencial para comprender cómo los iones y las moléculas reaccionan y participan en la dinámica de procesos químicos simples. Si se parte de un medio gaseoso, los átomos y las moléculas pueden mantenerse aislados o formar racimos o agregados. Estos últimos, unos objetos fascinantes para el químico, constituyen un verdadero paradigma de la condensación de la

un átomo de hidrógeno ionizado (protón) y un anión. Después de haber puesto fenol (alcohol aromático que también es un ácido muy débil) en el centro de un agregado formado por moléculas de agua, amoniaco o metanol, han determinado cuánto tiempo tarda el fenol en ceder su protón.[8] En primer lugar, un haz de fotones ultravioletas excita al fenol, cuya propensión a ceder un protón —no otra cosa es la acidez— sería demasiado débil en el estado fundamental. La transferencia del protón resulta increíblemente sensible a la naturaleza de las moléculas del medio. No se produce cuando el racimo contiene moléculas de metanol (CH_3OH). En cambio, se produce en 55 ps para un medio formado por cinco moléculas de amoniaco (NH_3). Cuando el fenol está rodeado por sólo cuatro moléculas de amo-

(8) J.A. Syage y J. Steadman, *J. Phys. Chem.*, 96, 9.606, 1992.

niaco, la velocidad de transferencia del protón disminuye en un factor de 100.

Estas investigaciones abren nuevas perspectivas en la catálisis, la enzimología y, con mayor generalidad, en todos los fenómenos quimicofísicos y biológicos que tienen lugar en un espacio confinado (vesículas o sistemas micelares). Pero todavía estamos lejos de poder extrapolar estos resultados, relativos a reacciones simples en un medio perfectamente controlado, a reacciones químicas complejas en fase líquida. Los investigadores han tenido que concentrarse ante todo en la primera etapa de una reacción química en solución. ¿Cómo se organizan las moléculas de disolvente alrededor de una especie recién formada? ¿Cómo modifican su reactividad?

Para estudiar este fenómeno, llamado solvatación, los investigadores utilizan un conejillo de Indias, una molécula sonda cuya acción sobre el medio, de acuerdo con el método general, queda modificada por un primer impulso femtosegundo. Bajo la acción de un segundo impulso, la molécula envía señales al observador que indican qué ocurre en el líquido. ¿Cuál es el secreto de estas moléculas sonda, generalmente moléculas de colorantes? La distribución de sus cargas eléctricas, esto es, de los electrones alrededor de sus átomos constitutivos, varía de un modo importante al excitarlos con un láser. Como es habitual en los láseres femtosegundo, la transición es tan rápida que las moléculas del medio no tienen tiempo de moverse. Luego, las moléculas de disolvente se reorganizan mediante movimientos de rotación y traslación para adaptarse a la nueva conformación de la molécula sonda.[9] Durante esta solvatación provocada, los investigadores siguen paso a paso la luz reemitida por dicha molécula.

Todos estos experimentos van acompañados de simulaciones numéricas del comportamiento de las moléculas.[10,11] Comparando el resultado de las simulaciones con el de los experimentos, es posible remontarse a los movimientos moleculares que están en el origen de las radiaciones observadas con el espectrómetro. Tal como han demostrado varios grupos de químicos norteamericanos y franceses (equipo de Claude Rullière de la Universidad de Burdeos),[12] de esta concertación entre cálculos y medidas emerge una visión detallada de los fenómenos. En periodos de tiempo comprendidos entre 0,1 y 10 picosegundos, se forman verdaderas jaulas de disolvente alrededor de las moléculas sonda. Se puede afirmar incluso que las moléculas de disolvente más alejadas de la molécula sonda se reorganizan a una velocidad diferente que las que están en contacto directo con la sonda.

¿Por qué concentrar todos estos esfuerzos en los procesos de solvatación a escala molecular? Se trata de comprender cómo la solvatación afecta a las transferencias de energía y orienta una reacción química. La probabilidad de que se produzca una reacción depende de los intercambios de energía puestos en juego por los desplazamientos de los átomos y las moléculas; depende también de la energía eventualmente suministrada al principio (ya sea con una simple cerilla para provocar la combustión de una vela o con un destello de un láser femtosegundo en las investigaciones más sofisticadas). Algunas reacciones no se producen porque exigen un aporte de energía demasiado grande; otras, en cambio, son favorecidas por el hecho de que una vez iniciadas desprenden energía.

Se puede considerar la reacción química como un viaje por un paisaje imaginario: el camino recorrido sería la distancia entre moléculas en un relieve que representaría su energía potencial de interacción. Sea el caso de dos átomos de la misma especie, los cuales, en general, tienden a atraerse para formar una molécula. El relieve, plano a larga distancia, allí donde los átomos están demasiado lejos para interactuar, presenta un cráter en el centro del paisaje (energía potencial atractiva, y por lo tanto negativa). El sistema tiende a precipitarse allí para convertirse en molécula. Generalmente, las cosas no son tan simples: el relieve posee colinas o puertos, que separan los valles correspondientes a los estados de menor energía y por lo tanto más estables (fig. 5). Algunas barreras son muy bajas (una fracción de kilocaloría por mol) y son fácilmente franqueadas por medio de la energía de agitación térmica que tienen las moléculas a temperatura ambiente. Se trata, por ejemplo, de la formación de enlaces de hidrógeno, unos puentes tenues que enlazan las moléculas de agua y garantizan la cohesión del líquido.

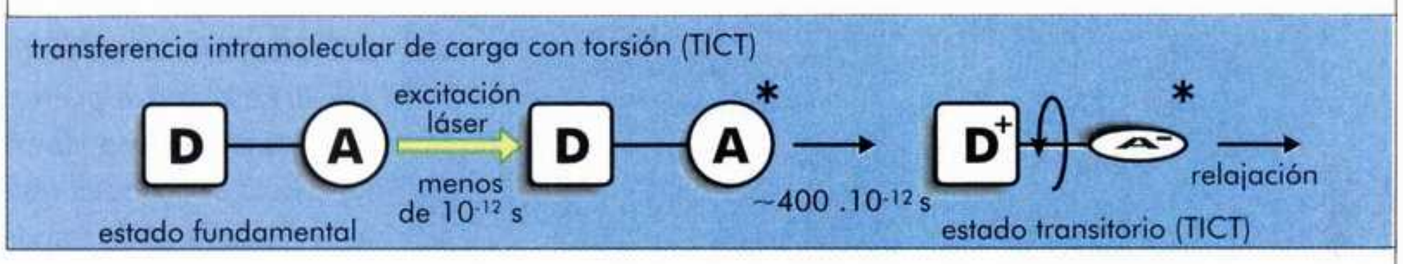


***Figura 6. La transferencia de carga dentro de una molécula de** dimetilaminobenzonitrilo es un buen ejemplo de reacción con estado de transición. La transferencia del electrón de un extremo al otro de la molécula queda facilitado por la aparición momentánea de un estado, llamdo TICT, en el que la molécula sufre una torsión alrededor de uno de sus enlaces.*

Seguir las idas y venidas de los electrones en una molécula en formación

El franqueo de un puerto, caracterizado por una barrera de potencial de varias kilocalorías por mol, es más difícil. En general, este franqueo va acompañado de la formación de una especie intermedia, una molécula o radical de vida muy corta, inferior al picosegundo. En el caso de reacciones entre iones o moléculas, el punto culminante de la barrera corresponde a un estado particular y fugaz durante el cual dos reactivos entran en colisión o en contacto antes de transformarse en producto.[13] Para reacciones internas de la molécula, el estado transitorio corresponde a menudo a una situación en la cual los electrones están pasando de un lugar a otro.[14]

¿Hay algo más simple, en apariencia, que la transferencia de un electrón dentro de una molécula en solución? El fenómeno ha sido estudiado en moléculas tales como el dimetilbenzonitrilo en solución (fig. 6). Para iniciar la transferencia del electrón, se dirige un impulso luminoso sobre la molécula para que ésta vaya a parar a un estado transitorio llamado TICT (*Twisted Intramolecular Charge Transfer*). En un tal estado, una parte de la molécula sufre una torsión, lo cual facilita la transferencia del electrón.[15] Pero la historia no acaba aquí. En el estado transitorio, la distribución de las cargas de la molécula queda modificada, con lo que cambia el entorno electrónico de las moléculas de disolvente próximas.[16] Éstas, a su vez, se reestructuran y con su movimiento favorecen la transferencia del electrón intramolecular. Globalmente, las moléculas de disolvente ayudan a la torsión y a la transferencia: con su presencia, reducen el nivel del puerto a franquear, haciendo que disminuya la energía del estado transitorio TICT.

Se sabía desde hacía bastante tiempo que las reacciones químicas son facilitadas o inhibidas por distintos disolventes. Estos resultados suministran ahora una imagen detallada de los engranajes microscópicos en juego y dan a los investigadores la esperanza de poder orientar un día a su capricho las reacciones químicas más variadas eligiendo convenientemente el disolvente.

El agua, como líquido omnipresente que es, ocupa un lugar especial entre los

(9) B. Bagchi y G.R. Fleming, *J. Phys. Chem.*, 94, 9, 1990.
(10) A. Papazyan y M. Maroncelli, *J. Chem. Phys.*, 95, 9.219, 1991.
(11) E.D. Potter *et al.*, *Chem. Phys. Lett.*, 200, 605, 1992.
(12) A. Déclémy *et al.*, *Laser Chemistry*, 10, 413, 1990.
(13) H.J. Kim y J.T. Hymes, *J. Phys. Chem.*, 94, 2.736, 1990.
(14) X. Mataga, *J. Phys. Chem.*, 97, 8.222, 1993.
(15) P. Plaza *et al.*, *Chem. Phys.*, 168, 365, 1992.
(16) T. Fonseca *et al.*, *J. Photochem. Photobiol., A. Chem.*, 82, 67, 1994.

disolventes. La visión microscópica que de ella nos da la espectroscopia en luz infrarroja es la de una red muy densa de enlaces de hidrógeno que se deshace y se vuelve a formar en tiempos del orden del picosegundo. Por ello, la química del agua a la escala del femtosegundo es muy compleja. El método que se impone consiste en regresar a los conceptos fundamentales y en nuestro caso estriba en estudiar el comportamiento de dos cargas elementales: el electrón y el protón.

El electrón constituye un caso singular. Cabría pensar que un electrón soltado en un líquido tiene pocas probabilidades de sobrevivir aislado. Ahora bien, las moléculas de agua, de fuertes propiedades eléctricas, forman con él una nueva entidad química o radical: el electrón solvatado, asimilado a una esfera de 2,3 angströms de radio. Es obvia la importancia de esta carga (que carece de tamaño en sí misma) al atraer a su alrededor las moléculas de agua. A diferencia del electrón libre, que no está ligado a moléculas de disolvente, el electrón solvatado es estabilizado durante unos segundos por su jaula de moléculas de agua. Ahora bien, muchas reacciones, como la disociación en dos tipos de iones de una sal en solución, la reacción entre dos iones o entre un ion y una molécula, comportan transferencias electrónicas en muy distintos estadios. La técnica de espectroscopia láser brinda la posibilidad de explorar en estado puro la transferencia de un único electrón en ausencia de cualquier otro reactivo.

En el Laboratorio de óptica aplicada de Palaiseau, estamos investigando desde 1984 los estados inestables del electrón en solución. Las moléculas de agua, excitadas por un breve impulso láser ultravioleta, eyectan al líquido electrones de muy débil energía (fig. 7). Se sigue su evolución por medio de un segundo impulso visible o infrarrojo. La manera como los electrones absorben estos fotones es muy distinta según que sean libres, estén solvatados o se encuentren todavía en estadios intermedios. Hemos identificado varios de estos estadios, uno de los cuales es el precursor del electrón totalmente hidratado. Este estado «presolvatado», que corresponde al paso de un puerto en el paisaje de energía potencial, aparece al cabo de un centenar de femtosegundos y sobrevive unos 250 fs.[17] Este tiempo es necesario para la organización de las moléculas de agua alrededor del electrón: uno de los enlaces OH de cada molécula se orienta preferentemente hacia aquél para minimizar la energía total del par electrón-agua.

No se crea que la comprensión de estas reacciones elementales deriva única y directamente de los experimentos. Como en el caso de la solvatación de moléculas anteriormente mencionado, esta comprensión requiere también potentes simulaciones semicuánticas, efectuadas principalmente por el grupo de Peter Rossky, de la universidad de Austin en Texas.[18] Nuestras exploraciones han revelado un nuevo estado en el cual el electrón se liga durante un tiempo muy breve (340 fs) a un grupo OH o a un protón hidratado, es decir, a una molécula de agua a la cual se ha unido un protón para dar lugar a H_3O^+, el ion hidronio bien conocido.[19]

Un impulso láser ultravioleta nos permite seguir el itinerario del electrón desprendido de una molécula de agua. Pero, ¿qué es de la molécula de agua ionizada H_2O^+ que ha dejado el electrón (fig. 7)? El ión molecular H_2O^+ desaparece rápidamente, lo cual se detecta examinando cómo absorbe el medio un impulso test ultravioleta: la huella de H_2O^+ se borra en un centenar de femtosegundos, mientras que uno de los protones salta a una molécula de agua vecina para formar el ión hidronio o protón hidratado H_3O^+ (una vez más).

El objeto de este estudio consiste ni más ni menos en lograr una visión a escala microscópica y femtosegundo de la reacción que probablemente mejor conocen los debutantes en química de secundaria: la disociación del agua en iones H_3O^+ y OH^-. La complejidad de los fenómenos es tal que esta visión todavía no es completa, sobre todo por lo que se refiere al papel de las vibraciones del enlace de hidrógeno en las transferencias de carga.

Esta etapa de investigación de sistemas químicos simples y de pequeñas dimensiones es una etapa previa para el análisis de reacciones químicas o bioquímicas más complejas. En el futuro, podrán analizarse probablemente los comportamientos dinámicos de sistemas compuestos por varios cientos de átomos. Esta química del futuro debería permitir levantar algunos velos sobre las reacciones químicas o bioquímicas en las que intervienen polímeros, sistemas supramoleculares, ácidos nucleicos, enzimas, etc. Sin duda alguna, permitirá también abrir horizontes en ingeniería química, ya que hará posible idear nuevos métodos de síntesis.

Y.G. ■

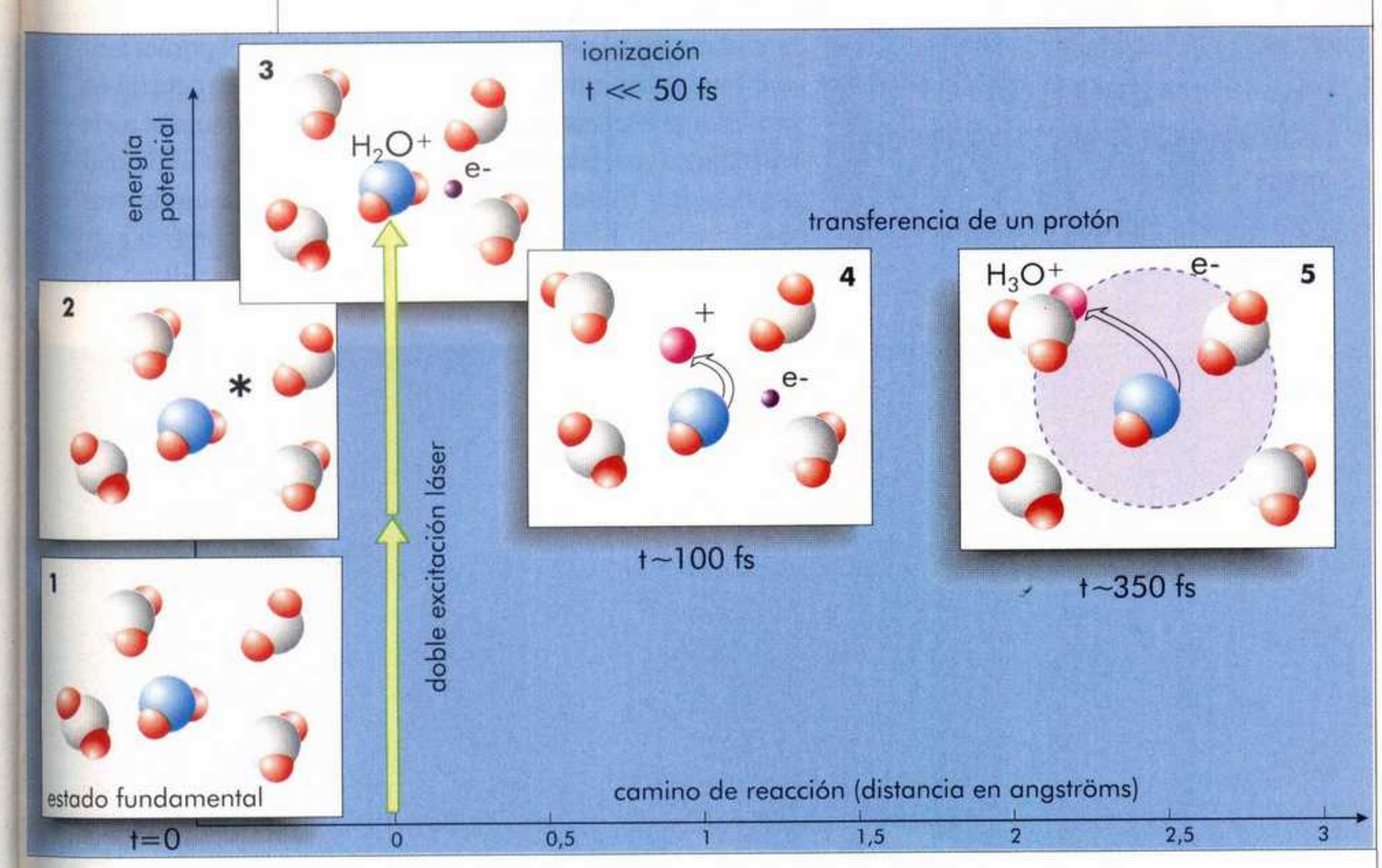


Figura 7. En química, muchos procesos *reactivos se basan en transferencias de electrones y protones. El caso del agua, líquido omnipresente, es particularmente interesante. Algunas moléculas de agua pueden ser excitadas y ionizadas por impulsos ultravioletas femtosegundo. El electrón liberado por una molécula así ionizada interactúa con otras moléculas de agua mediante unos procesos ultrarrápidos que llevan al estado de «electrón hidratado». El ión molecular H_2O^+ se forma menos de 50 ps después del paso del impulso láser. Dicho ión reacciona con una molécula de agua a través de la densa red de enlaces de hidrógeno que caracterizan el agua. En un centenar de femtosegundos se transfiere un protón (núcleo del átomo de hidrógeno) del ión H_2O^+ a esta molécula H_2O, un proceso que da lugar al ión hidronio H_3O^+ y al radical hidroxilo OH.*

(17) Y. Gauduel *et al.*, *Biochemistry*, 27, 2.509, 1988.
(18) B.J. Schwartz y P.J. Rossky, *J. Phys. Chem.*, 97, 134, 1993.
(19) Y. Gaudel *et al.*, *J. Phys. Chem*, 97, 134, 1993.

Para más información

■ C. Cohen-Tannoudji, J. Dupont-Roc y G. Grynberg, *Processus d'interaction entre photons et atomes*, InterEditions-Editions du CNRS, 1988.
■ V. Brückner *et al.* (eds.), *Applications of time-resolved spectroscopy*, Elsevier, 1990.
■ J. Simon (ed.), *Ultrafast dynamics of chemical systems*, Kluwer Academic Publisher, 1994.
■ Y. Gauduel y P.J. Rossky (eds.), *Ultrafast reaction dynamics and solvent effects*, AIP Press, 1994.
■ J. Manz y L. Woste (eds.), *Femtosegond chemistry*, VCH (Heidelberg), 1995.

EL ORIGEN DEL MÁS VIEJO AMIGO DEL HOMBRE

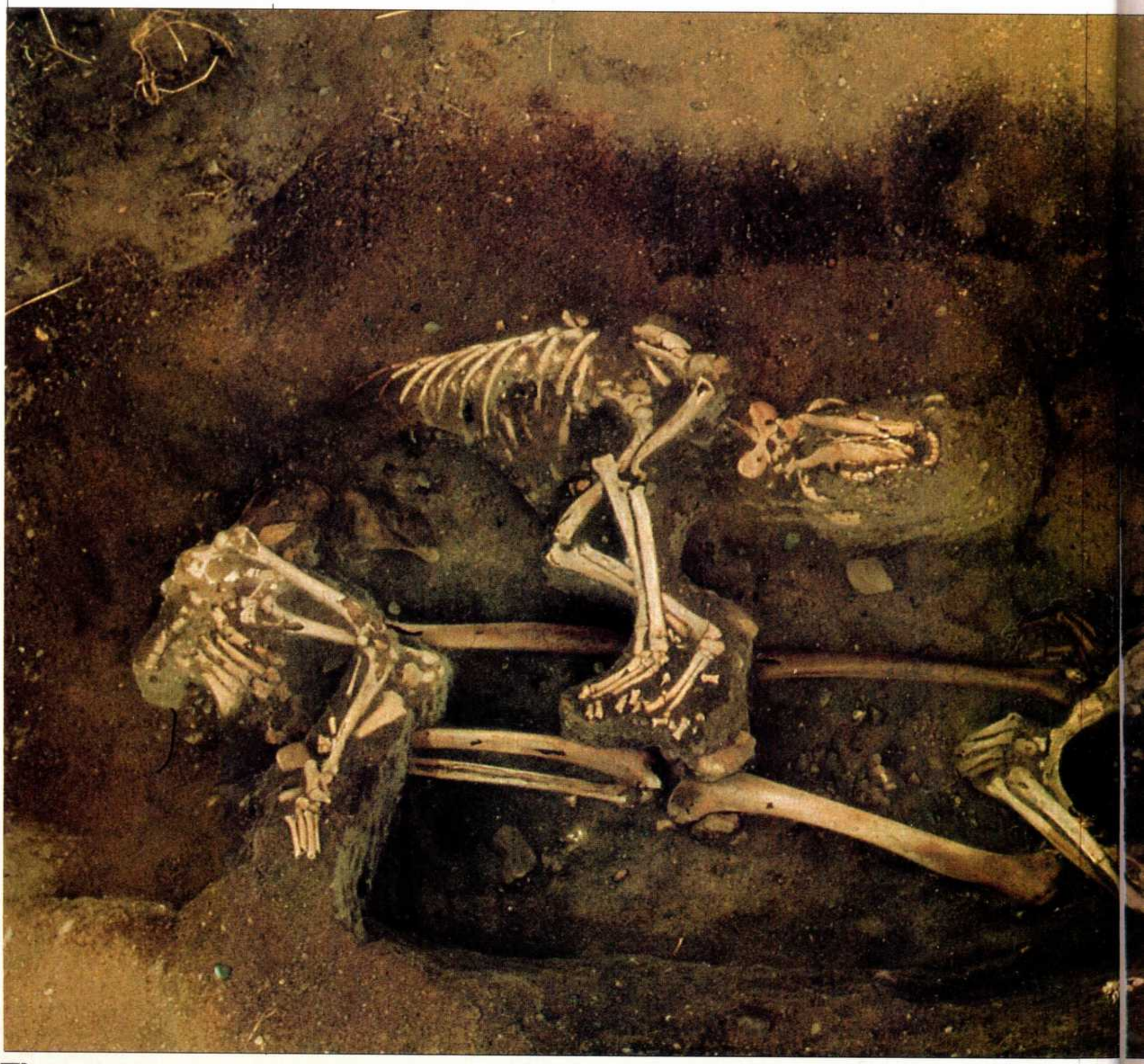
Darcy F. Morey

El perro doméstico: un lobo prehistórico que ha quedado en lobato

DARCY F. MOREY es profesor e investigador en el departamento de antropología de la Universidad de Tennessee-Knoxville (Estados Unidos).

Animal en vías de especiación, el perro desciende del lobo: ésta es la hipótesis que trabajos recientes consideran hoy como la más verosímil. Pero, ¿qué concurrencia de circunstancias hizo que el hombre y este predador iniciaran la cohabitación? ¿Qué modificaciones —y qué factores las propiciaron— dieron origen al perro doméstico? Aunque la paleozoología no puede responder a todas las preguntas, se esfuerza en reconstruir el proceso ecológico que dio origen a un animal, ahora tan dependiente del hombre para su supervivencia: el *Canis familiaris*.

La estrecha asociación entre el hombre y los antepasados del perro sólo se remonta a finales del Pleistoceno, hace poco más de 10.000 o 12.000 años. Es, por lo tanto, reciente. Aparentemente, el perro es el primer animal que fue domesticado. Esto ocurrió en una época en que el modo de subsistencia de los grupos humanos era su actividad como cazadores-recolectores. La domesticación de otros animales, como el carnero y ciertos bóvidos, y el cultivo de



(*) L. Larsson, *l'Anthropologie*, 88, 562, 1994.
(1) P.S. Churchland, *Neurophilosophy-toward a unified science of the mindbrain*, MIT Press, 1986; L. Wolpert, *The unnatural nature of science*, Harvard University Press, 1992; R.C. Dunnell, *Journal of Anthropological Research*, 38, 1, 1982.
(2) D. Rindos, *The origins of agriculture*, Academic Press, 1984; E. Tchernov, L.K. Horwitz, *Journal of Anthropological Archaeology*, 10, 54, 1991.
(3) C. Darwin, *The Variation of Plants and Animals Under Domestication*, vol. 1, 1868, Appleton, Nueva York.
(4) R.K. Wayne, *Trends in Genetics*, 9, 218, 1993.

algunos vegetales, el trigo y el maíz, por ejemplo, fueron más tardíos, durante el Holoceno. La cuestión de la domesticación del perro se halla, pues, estrechamente ligada a la de nuestra propia evolución en tanto que especie. Pero, para progresar, la ciencia necesita una teoría explícita y no argumentos basados en el sentido común.[1] Por lo tanto, el primer paso consiste en considerar la evolución de los animales domésticos... como consecuencia, efectivamente, de la evolución.[2] Es decir, la domesticación ha de ser considerada, ante todo, como una relación de tipo ecológico.

A diversos miembros de la familia de los cánidos (el lobo, el coyote, el chacal) se les ha atribuido un papel determinante en la ascendencia del perro doméstico. Darwin, por ejemplo, apuntó la hipótesis de que esta ascendencia era compartida con el chacal (*Canis aureus*) y el lobo gris (por ejemplo, el lobo de Europa) (*Canis lupus*).[3] Los datos de que hoy disponemos

(5)
N. Benecke, *Journal of Archaeological Science*, 14, 31, 1987; J. Clutton-Brock, N. Noe-Nygaard, *Journal of Archaeological Science*, 17, 643, 1990; T. Dayan, *Journal of Archaeological Science*, 21, 633, 1994; D.F. Morey, M.D. Wiant, *Current Anthropology*, 33, 224, 1992; S.J. Olsen, «Archaeologically, what constitutes an early domestic animal?», en M.B. Schiffer (ed.), *Advances in Archaeological Method and Theory*, 2, Academic Press, Nueva York, 1979. D.F. Morey, *Journal of Archaeological Science*, 19, 1992, 81.

(6)
E. Mayr, *Toward a new philosophy of biology*, Harvard University Press, 1988; G.C. Williams, *Natural selection - domains, levels and challenges*, Oxford University Press, 1992.

Los honores de una sepultura

En Skateholm (Suecia), se han hallado *estos esqueletos de un hombre y un perro enterrados juntos hacia − 5000 a − 6000 años (al lado). También en otros lugares se han descubierto restos de animales completos, como (arriba) en Koster Creek (Estados Unidos) (− 8.500 años). (Fotos L. Larsson,* Universidad de Lund, Suecia, y D.R. Baston, Center for American Archaeology/Illinois.)*

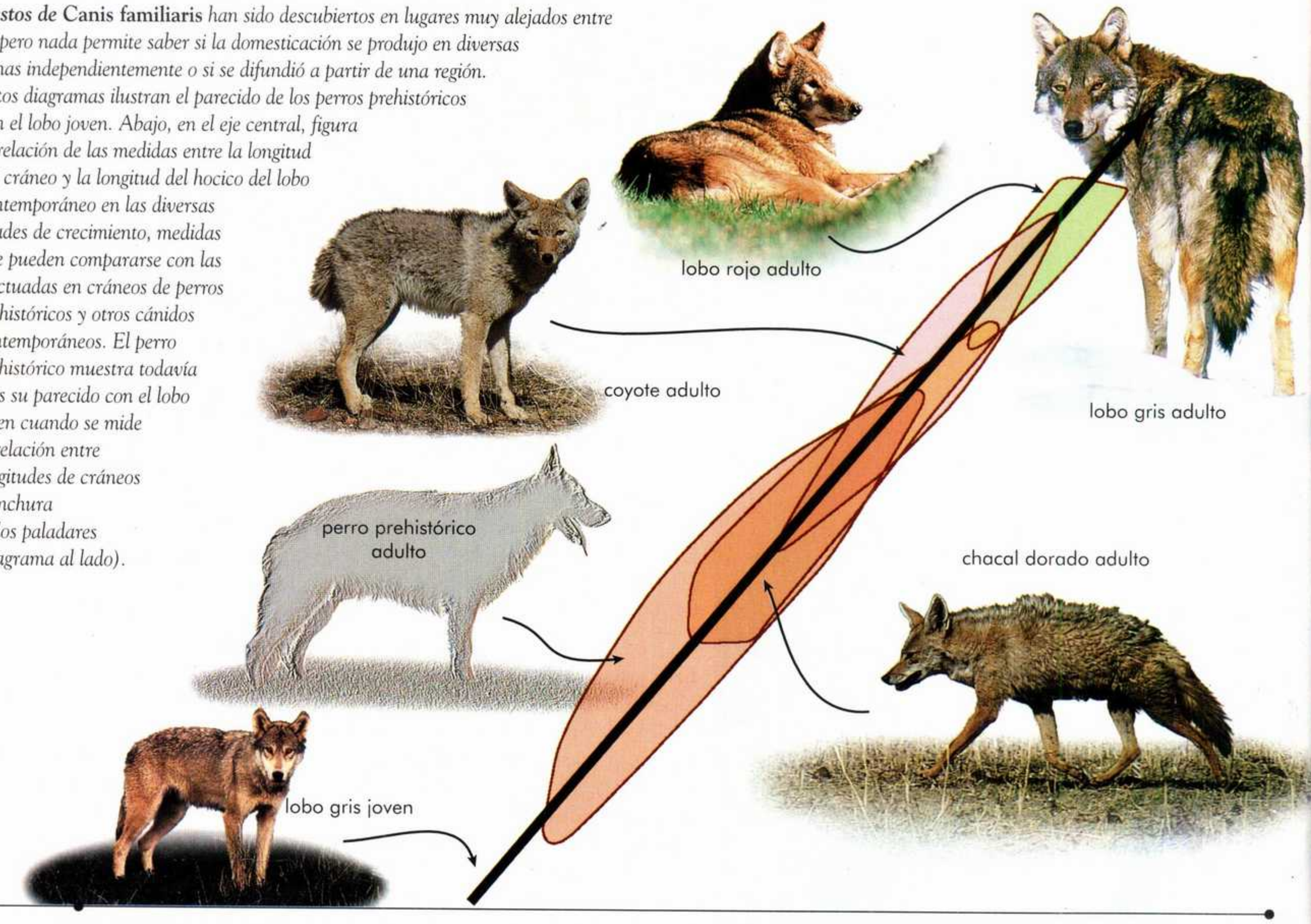
tos óseos muestran, según los arqueozoólogos, ciertas diferencias morfológicas con el lobo, lo que hace que su identificación, si no siempre puede darse como cierta, sea, al menos, verosímil en la mayor parte de los casos. Pero tales restos han de considerarse con una gran precaución, ya que algunos factores ligados al medio ambiente pueden producir en el lobo unos rasgos análogos a los de la domesticación. En realidad, la hipótesis de la domesticación sólo puede establecerse si la correlación entre las características de un esqueleto y el conjunto del contexto arqueológico resulta verosímil. Es el caso de diversos descubrimientos hechos en Europa, en el Próximo Oriente y en América del Norte.[5]

¿Qué nombre hay que dar a estos animales? Como el perro es capaz de reproducirse con el lobo (lo mismo que con el coyote) y tener descendientes fecundos, no es posible aplicarle la regla habitual de distinción de las especies. Ciertas barreras ecológicas, sin embargo, minimizan los casos de hibridación y favorecen la reproducción separada, un elemento capital en el concepto biológico de especie.[6] La mejor definición del perro es, sin duda, la de animal en vías de especiación, lo que justifica el empleo de una denominación particular, la de *Canis familiaris*, para distinguirlo del lobo.

Tal como han advertido numerosos autores, los lobos y los cazadores-recolectores de finales del Pleistoceno tenían, sin duda alguna, un contacto regular, ya que estas dos especies de animales sociales cazaban muchas especies comunes. Cabe suponer que la primera etapa de la domesticación empezó cuando los lobatos fueron integrados en una zona de hábitat humano. Las razones que pudieron impulsar a los hombres a adoptar a estos cachorros siguen siendo motivo perenne de conjeturas. Exponerlas excede nuestro propósito. A juzgar por los datos etnográficos, este tipo de integración se produjo, probablemente, de una manera regular a lo largo de la prehistoria y con diversas especies. Una cuestión interesante es saber por qué la que convirtió al lobo en perro doméstico tuvo lugar cuando acababa el Pleistoceno. No tenemos la respuesta, pero sabemos que se trataba de finales de un periodo glacial, momento de grandes cambios ecológicos. Los lobatos desplazados se vieron obligados a adaptarse a un nuevo orden social. Durante los años 1950 a 1960, J.P. Scott y sus colegas del Jackson Laboratory de Bar Harbor (Maine) efectuaron largas investigaciones sobre el comportamiento y la socializa-

LA HUELLA DE LOS PRIMEROS PERROS

Restos de Canis familiaris *han sido descubiertos en lugares muy alejados entre sí, pero nada permite saber si la domesticación se produjo en diversas zonas independientemente o si se difundió a partir de una región. Estos diagramas ilustran el parecido de los perros prehistóricos con el lobo joven. Abajo, en el eje central, figura la relación de las medidas entre la longitud del cráneo y la longitud del hocico del lobo contemporáneo en las diversas edades de crecimiento, medidas que pueden compararse con las efectuadas en cráneos de perros prehistóricos y otros cánidos contemporáneos. El perro prehistórico muestra todavía más su parecido con el lobo joven cuando se mide la relación entre longitudes de cráneos y anchura de los paladares (diagrama al lado).*



de manera apropiada a muchas señales humanas. Así, los animales que vivieron en campamentos pudieron aprender a someterse a las reglas de una dependencia estricta. Además, los lobatos se habituaron a una nueva estrategia alimentaria. Lo más esencial en la comida de los lobos salvajes es la carne; es frecuente que los adultos cacen en grupo presas de gran tamaño, y es acompañando a la jauría como los lobatos aprenden a cazar. Por esto, los que fueron recogidos por el hombre se vieron privados de este aprendizaje, lo cual les hizo tributarios de las dádivas de sus dueños. La habilidad en solicitar alimentos era, evidentemente, una aptitud preciosa. Es indudable que, durante su crecimiento, los lobatos entraban en competición para hurgar entre los residuos en busca de alimento y para cazar individualmente pequeños animales. Finalmente, hay que considerar la manera en que el grupo original de estos animales

(Fotos Bios/Lobo rojo, foto Jacana.)

ción del perro.[7] Llegaron a la conclusión de que las primeras semanas de la vida del cachorro tienen una influencia decisiva en la formación de los primeros vínculos sociales con el hombre o con otros perros. Lo mismo ocurre con el lobo. Los lobatos pueden crear lazos duraderos con el hombre. En cambio, es mucho más difícil conseguir el mismo resultado con animales de más edad. La sociedad de los lobos está organizada de una manera jerárquica, ya que los animales se informan recíprocamente de su rango por medio de manifestaciones vocales, faciales y posturales que expresan el ascendiente o la sumisión. Estas actitudes incluyen un gran número de señales que el hombre puede identificar. Ahora bien, el repertorio del perro es, en gran parte, semejante al del lobo. Uno y otro son también capaces de responder

consiguió mantenerse en el nuevo contexto. En estado salvaje, las posibilidades de reproducción del lobo son limitadas y dependen en gran medida de su rango social en el seno de la jauría. Para un macho salvaje contrariado, una hembra domesticada debía de ser una oportunidad. Luego, en muchos casos, la hembra debió de criar a sus hijos cerca del hombre. A medida que se desarrollaba la sociedad de

los lobos domésticos, la reproducción con lobos salvajes debió de ser cada vez más rara; los animales empezaron a evolucionar hacia una forma de perro que nos es familiar. Los esqueletos exhumados en excavaciones presentan ciertas modificaciones: tamaño reducido, hocico acortado y perfil facial modificado (ángulo de la frente más acusado respecto al resto del cráneo). El modelo general de estos cambios parece indicar que los animales adultos conservaron características juveniles, fenómeno conocido con el nombre de pedomorfosis. En efecto, muchos perros adultos presentan, respecto al lobo adulto, una morfología craneana parecida a la de animales muy jóvenes. El hecho de que estas modificaciones se encuentren en todos los esqueletos hallados —y también que cambios comparables se hayan producido en el caso de otras domesticaciones, por ejemplo, la del cerdo— permite suponer que esta tendencia podría deberse a causas más profundas que a un simple capricho del hombre.

Instrumento de la teoría de la evolución, el concepto de ciclo de vida tiene en cuenta el modo en que las modificaciones del proceso de crecimiento pueden interaccionar con la frecuencia de reproducción. Nuestra hipótesis es que las condiciones a las cuales se vieron sometidos los primeros cánidos domésticos son el origen de una importante presión de selección sobre el ritmo de reproducción, tamaño de los individuos y compatibilidad social. La domesticación de los cánidos puede considerarse como la colonización de un nicho ecológico que se caracteriza por un crecimiento rápido de la población animal que la protagoniza.[8] En este marco, la teoría del ciclo de vida prevé que la selección puede favorecer el descenso de la edad de la primera reproducción[9]. La maduración precoz es, sin duda, un medio eficaz para aumentar la fecundidad. Según la teoría, este cambio se traduce en una reducción del tamaño y en la pedomorfosis de los descendientes, debido a que disminuye la duración del periodo de crecimiento. A este respecto, resulta tentador establecer un paralelo entre la madurez sexual de los lobos salvajes actuales —unos dos años— y la de la mayor parte de las razas de perros que conocemos —entre seis y doce meses—. Sin embargo, lo que parece ser una correlación entre la predicción de la teoría del ciclo de vida y la observación no es forzosamente un hecho único: puede tratarse de una consecuencia de los métodos de crianza selectiva. En el caso del perro, la reducción de las proporciones de los esqueletos es tan importante que parece haber sido uno de los objetivos del proceso de selección. Las modificaciones alimentarias de los primeros perros domésticos debieron de ser muy acusadas y pudieron conferir ventajas a los animales más pequeños, teniendo en cuenta que sus necesidades nutricionales eran menores. Pero es una hipótesis muy poco verificable. En lo que se refiere a la hipótesis fundamental de pedomorfosis, ¿cómo puede verificarse?

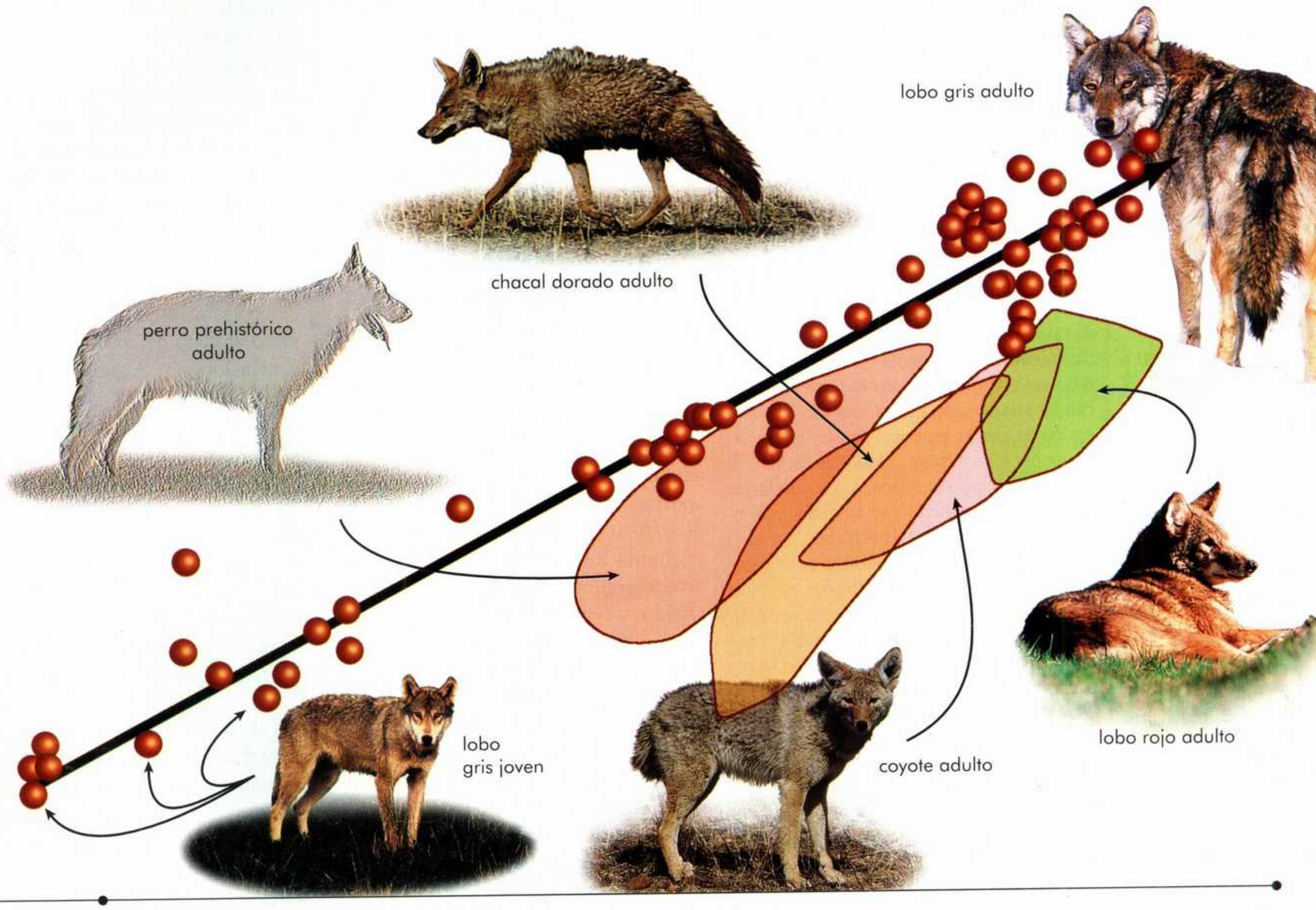
Los esqueletos de perros prehistóricos, ¿se parecen realmente a lobos más pequeños o solamente a otros perros?

En los animales, las modificaciones de tamaño van acompañadas de manera casi inevitable de modificaciones proporcionales de las diferentes partes del organismo: es el fenómeno de alometría. Ciertos modelos de modificaciones alométricas son el resultado de leyes físicas elementales: la estructura ósea de un ratón, por ejemplo, no podría, aumentada a la escala geométrica correspondiente, soportar el peso de un elefante. Por lo tanto, es posible, que los cambios morfológicos del perro procedan únicamente de este tipo de variaciones alométricas y sean, simplemente, consecuencia a escala menor de la modificación del tamaño del animal: los perros prehistóricos, ¿son, en reali-

(7) J.P. Scott, J.L. Fuller, *Genetics and the social behavior of the dog*, University of Chicago Press, 1965.

(8) J.P. Scott, «Evolution and domestication of the dog», en T. Dobzhansky, M.K. Hecht, W.C. Steere (eds.), *Evolutionary biology, 2*, Appleton-Century-Crofts, 1968.

(9) D.A. Roff, *The evolution of life histories*, Chapman and Hall, Nueva York, 1992.



SOBRE LA DOMESTICACIÓN

Según algunos paleozoólogos, la evolución de los animales domésticos no habría de considerarse realmente un fenómeno típico de la evolución, en cuanto que excluye la selección natural. Por tanto, la domesticación sería un proceso en el cual el hombre habría logrado la sumisión de otros seres vivos. Una de las versiones de esta idea actualmente más extendida presenta la domesticación como un proceso que, en los animales, propicia la adquisición de rasgos que facilitarían su explotación por parte del hombre.(1)

Creemos que estos enfoques antropocéntricos se basan en un concepto demasiado simple, según el cual, y de una manera general, las culturas prehistóricas habrían evolucionado gracias a unas estrategias adoptadas por los individuos para responder a determinados retos y aumentar su control sobre el entorno. Este argumento es circular, ya que la teoría encierra en ella misma su propia conclusión. Por ejemplo, en los debates sobre la domesticación, es frecuente comprobar que los especialistas se preguntan por qué las poblaciones prehistóricas empezaron a desarrollar nuevas estrategias económicas, como la cría de animales salvajes —cabras, carneros y bóvidos—, en vez de dedicarse a cazarlos. Mencionan las limitaciones impuestas por el medio (cambios climáticos, etc.), el crecimiento demográfico o una combinación de ambos.

Algunos modelos detallados describen la interrelación compleja entre las modificaciones del contexto y las respuestas culturales aparecidas en cada etapa. Luego, se hace un cuidadoso cribado de los datos arqueológicos y paleográficos con el fin de hallar el menor indicio de estas modificaciones. Dado que los cambios de estrategia conducen a la domesticación de ciertas especies, parece que se explican por ellos mismos. El sentido común, es decir, la psicología ordinaria, nos lo corrobora: en tales circunstancias ¿no habríamos nosotros tomado decisiones parecidas?(2)

Este enfoque es el que permite establecer mejor unas correlaciones entre los cambios en cuestión y ciertas circunstancias específicas; unos datos, sin duda, preciosos y necesarios, aunque dejan intacta la cuestión de explicar, en efecto, los cambios que intervinieron y las decisiones humanas derivadas de ellos. Como no puede aportarse ningún dato contradictorio, es una teoría que no puede desmentirse de manera empírica; de ahí su circularidad. El panorama —muy conocido— que se deriva representa a nuestros antepasados como seres con inventiva que se abrieron un camino mejor a fuerza de innovaciones. No se trata de un panorama necesariamente falso, pero es dudoso que dé lugar a otros nuevos.

(1) A. Gautier, *La Domestication. Et l'homme créa ses animaux*, Editions Errance, París, 1900, y *Revue des Questions Scientifiques, 163*, 147, 1992; P.J. Crabtree, «Early animal domestication in the Middle East and Europe», en M.B. Schiffer (ed.), *Advances in Archaeological Method and Theory, 5*, Academic Press, 1993; H.M. Hecker, *J. Field Archaeology, 9*, 217, 1982.
(2) R.C. Dunnell, «Aspects of the application of evolutionary theory in archaeology», en C.C. Lamberg-Karlovsky (ed.), *Archaeological thought in America*, Cambridge University Press, 1989.

dad pedomórficos respecto a los lobos, o solamente respecto a otros perros?

Para intentar el esclarecimiento de este punto, nosotros efectuamos un análisis estadístico comparado de las medidas craneanas de cánidos prehistóricos y actuales, a partir de datos recogidos en varios museos y universidades europeos y norteamericanos. La muestra de perros prehistóricos comprende 65 ejemplares adultos recogidos en yacimientos arqueológicos, la mayoría de los cuales data de una época comprendida entre − 3.000 y − 7.000 años. Las tres cuartas partes de estos ejemplares provienen de Estados Unidos y el resto de Europa del Norte. Dimos preferencia a los yacimientos de grupos humanos cuyo modo de subsistencia principal era la caza y la recolección, y con muy pocas probabilidades de que hubieran sido criadores de animales. La muestra de cánidos salvajes comprende doscientos veintidós ejemplares recientes, pertenecientes a cuatro especies salvajes diferentes: el lobo gris, el lobo rojo, el coyote y el chacal. Todos los lobos y coyotes proceden de América del Norte. Constatamos que la morfología craneana de los primeros perros representa un carácter único y no puede atribuirse, simplemente, a modificaciones alométricas.

Al cabo de veinte generaciones, zorros seleccionados por su docilidad gimen y juegan como perros

Otra comparación alométrica entre lobos jóvenes de edad variable, cánidos adultos salvajes y perros prehistóricos ha aportado un conocimiento interesante. Si se tiene en cuenta la relación entre anchura y longitud del cráneo, los lobos jóvenes difieren de la mayor parte de los cánidos salvajes y se asemejan más a los perros. Ahora bien, son precisamente las medidas de anchura las que más distinguen a los perros adultos, modernos y prehistóricos, de los cánidos adultos salvajes. Evidentemente, es una cuestión que permanece abierta, pero la hipótesis según la cual los primeros perros serían verdaderos pedomorfos evolutivos parece ser sólida y merecería ser objeto de otras investigaciones.

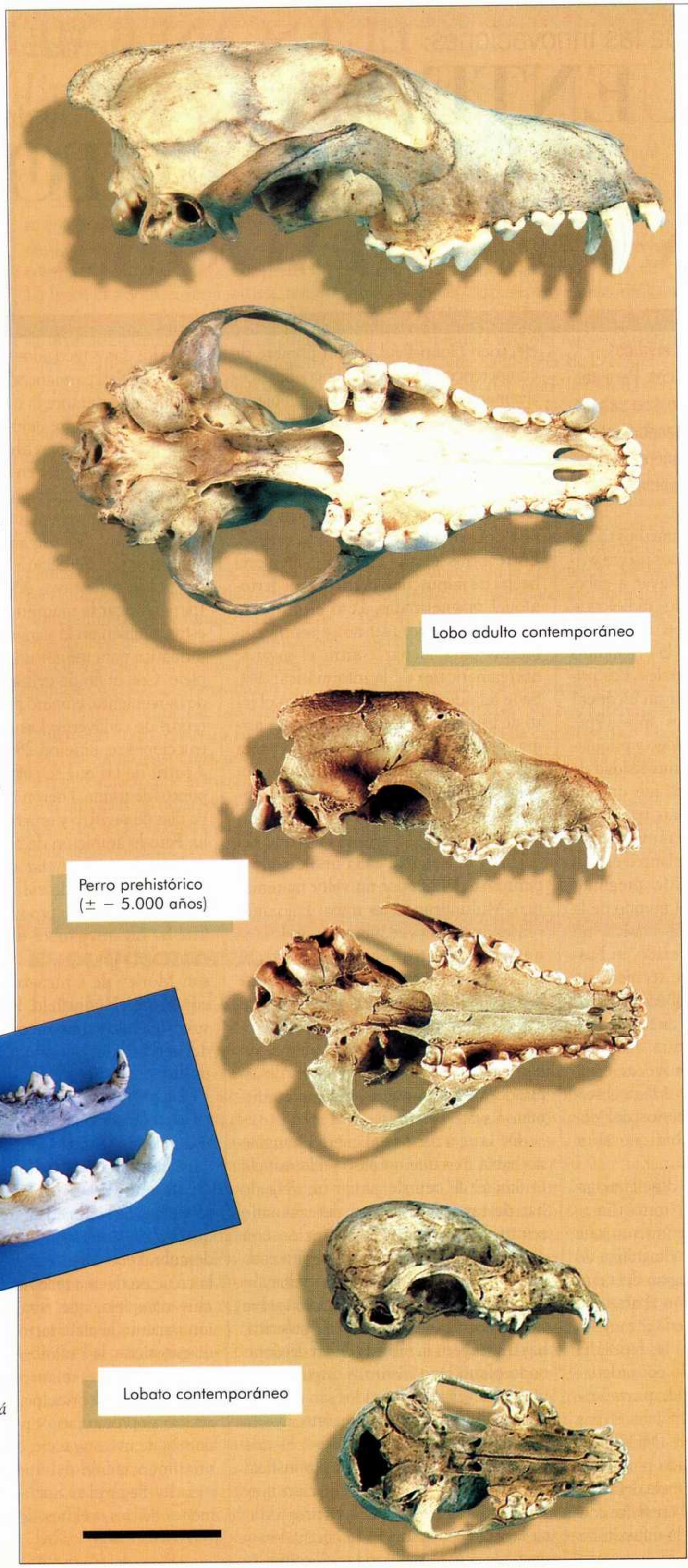
Muchos perros adultos modernos no solamente tienen el aspecto juvenil, sino que también lo es su comportamiento. Los perros buscan con frecuencia llamar la atención, juegan, trepan, gimen, ladran fácilmente y manifiestan diversos comportamientos que un lobo abandona más o menos durante su desarrollo.

Según el biólogo Raymond Coppinger y el lingüista Mark Feinstein, del Hampshire College, de Cambridge (Massachusetts), el perro es un animal que «ha permanecido en la fase de la adolescencia». Estos dos investigadores subrayan también que los comportamientos de sumisión y de demanda de los animales jóvenes son, precisamente, los que definen la domesticación.(10)

El biólogo alemán Helmut Hemmer propone otras explicaciones(11) basadas en estudios que demuestran que muchos animales domésticos tienen cerebros proporcionalmente más pequeños que los de sus homólogos salvajes, y que, además, presentan un desarrollo neural distinto. Por ejemplo, los perros tienen un umbral auditivo más elevado que los lobos, reacciones menos fuertes a diversos estímulos, y conservan, en la edad adulta, comportamientos de juego. Hemmer califica estos fenómenos como «descenso de la capacidad de evaluación del entorno». Juliet Clutton-Brock, zoóloga del British Museum, ha formulado este punto de vista de una manera diferente, estimando que los animales domésticos parecen vivir en un estado de menor alerta que los animales salvajes.(12) Puede pensarse que estos rasgos de la pedomorfosis son dos aspectos de una misma realidad. Los zorros criados para el aprovechamiento de la piel aportan un ejemplo interesante que apoya este razonamiento. Cuando, con fines experimentales, se los selecciona según un criterio de docilidad frente al hombre, desarrollan comportamientos comparables a los del perro al cabo de solamente unas veinte generaciones.(13) Algunos buscan el contacto con el hombre, gimen y mueven la cola como los perros. También se observan en ellos cambios fisiológicos: mientras que los zorros salvajes solamente se reproducen una vez al año, las hembras de estas proles experimentales a veces paren dos veces al año, a semejanza de los perros. Se han observado todavía otros cambios, como la prolongación del periodo de muda, tendencia a agachar las orejas o a levantar la cola, y coloración abigarrada de la piel.

No es posible todavía determinar de qué modo los diversos factores que intervienen se combinan para producir el tipo de animal cuyos vestigios aparecen en los yacimientos arqueológicos a partir de finales del Pleistoceno, aunque todos los elementos de que disponemos parecen converger. Tanto si se privilegia el comportamiento social, como las tácticas adoptadas en la reproducción o en la alimentación, la evolución de un cánido pedomórfico no tiene nada de sorprendente desde el punto de vista de la selección natural, porque lo cierto es que ésta no deja de ser natural por el simple hecho de haberse establecido una relación doméstica. El hombre es también un ser natural. ¿Ha sacado provecho de esta relación? No necesariamente. La teoría de la evolución

(10) R. Coppinger, M. Feinstein, *Smithsonian, 21(10)*, 119, 1991.
(11) H. Hemmer, *Domestication: the decline of environmental appreciation*, Cambridge University Press, 1990 (primera publicación en alemán: *Domestikation*, F. Vieweg & Sohn, 1983).
(12) J. Clutton-Brock, P. Jewell, «Origin and domestication of the dog» *in* H.E. Evans (ed.), *Miller's anatomy of the dog*, 3ª edición, W.B. Saunders, 1993.
(13) D.K. Belyaev, *J. Heredity, 70*, 301, 1979.
(14) J. Clutton-Brock, «Dog», *in* I.L. Mason (ed.), *Evolution of domestic animals*, Longman, Londres, 1984.



***La evolución del lobo** al perro doméstico se explica verosímilmente mediante un fenómeno de pedomorfosis; es decir, la permanencia de los rasgos juveniles en la edad adulta. Los primeros perros serían lobatos domesticados, cuyos rasgos habría conservado la descendencia: tamaño reducido, hocico más corto, ángulo de la frente más acentuado. En recuadro aparte: fragmento del que es, quizás, el hueso más antiguo conocido de perro/lobo doméstico (parte de mandíbula comparada con la de un lobo contemporáneo). Fue hallado en Bonn-Oberkassel (Alemania), y está datado en − 14.000 años. (Fotos Darcy F. Morey y A. Gautier, Universidad de Gante, Bélgica.)*

exige solamente la implicación de dos participantes en una relación. Algunas veces, ciertos enfoques antropocéntricos han tratado a los perros como un caso particular, atribuyendo un papel igual al hombre y al animal en el proceso de domesticación. Sin embargo, para el hombre, los beneficios potenciales de este proceso parecen ser limitados si se compara con la domesticación de las cabras, los cerdos o los bóvidos. A pesar de todo, el perro pudo desarrollar diversas funciones en las sociedades prehistóricas: carne para la alimentación, bestia de carga, productor de pieles y de huesos para la fabricación de vestidos y herramientas, o bien compañero de caza si nos atenemos a las funciones probadas por la arqueología. Juliet Clutton-Brock avanza la hipótesis según la cual el desarrollo de instrumentos de caza a distancia, como las flechas, estaría directamente ligado a la expansión del perro como animal auxiliar en la actividad cinegética.[14] Esta hipótesis, que sin duda puede discutirse, ilustra el tipo de función que el perro pudo desempeñar en la evolución del hombre, a pesar de que no pueda demostrarse claramente con los vestigios arqueológicos. Permite, además, entrever la manera en que la selección natural pudo hacer que una relación de domesticación adquiriera un nuevo carácter, independientemente del que pudiera tener en sus orígenes. El aumento de la eficacia en la caza, así como el desarrollo demográfico de las poblaciones humanas y su evolución hacia un modo de vida sedentario basado en la agricultura, contribuyeron probablemente a modificar de modo importante las limitaciones ecológicas que sufrían diversos tipos de animales de caza. Y estas modificaciones podrían haber formado parte de la serie de acontecimientos contingentes que habrían orientado la selección en el sentido de una mayor proximidad entre los animales y los hombres. Después de todo, quizá fue el perro el que tomó la iniciativa de este acercamiento. Una hipótesis, evidentemente, contraria a la intuición, como lo es la mayor parte de las ideas que, en el campo científico, demuestran eventualmente ser fructíferas.

D.F.M. ■

Para más información

■ A. Gautier, *La Domestication. Et l'homme créa ses animaux*, Editions Errance, París, 1900. *Revue des questions scientifiques*, 163, 147, 1992.

■ D.F. Morey, *American Scientist*, 82, 336, 1994; *J. of Arch. science*, 19, 181, 1992.

■ J. Clutton-Brock, P. Jewell, en H.E. Evans (ed.), *Miller's anatomy of the dog*, 3ª edición, W.B. Saunders, 1993.

■ H. Hemmer, *Domestication: the decline of environmental appreciation*, Cambridge University Press, 1990.

Historia y lecciones de las innovaciones: **EL ESCÁNER MÉDICO**

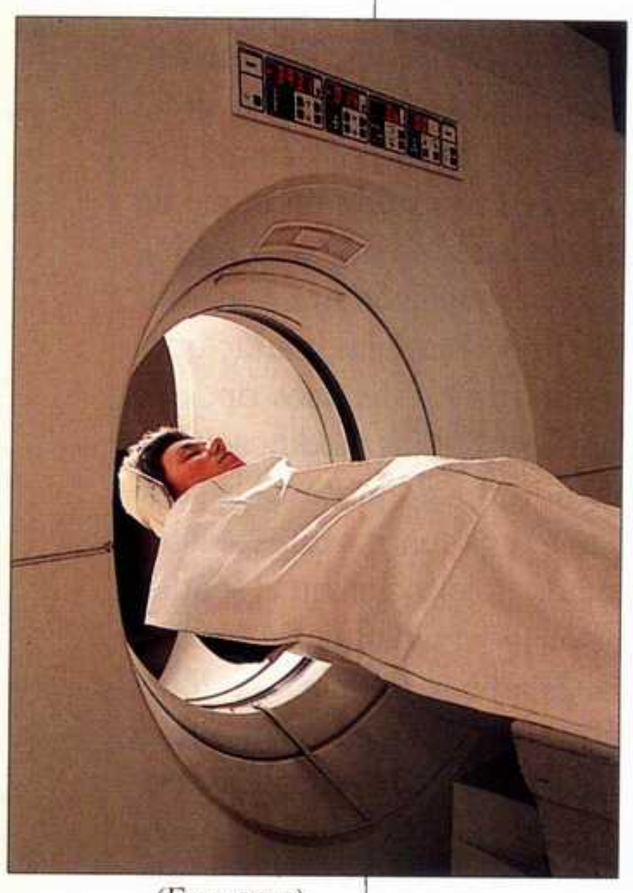
UNA FUENTE, UN DETECTOR Y UNA ASPIRADORA

André Giordan

Se piensa de inmediato en médicos colaborando con informáticos. Pero no: aunque el escáner médico está a caballo entre la radiología y el ordenador, el autor del cruce fue un ingeniero eléctrico de gran talento y perseverancia.

ANDRÉ GIORDAN es director del Laboratorio de didáctica y epistemología de la ciencia (LDES) de la universidad de Ginebra.

La idea de combinar medios radiológicos e informáticos no era evidente ni fácil de llevar a cabo. No nació en el medio de los radiólogos, interesados sobre todo en mejorar la calidad de las películas y la ergonomía de los materiales tradicionales. Los primeros intentos de producir un escáner* datan de principios de los años 1960. William Oldendorf, neurólogo y psiquiatra de la universidad de California, fue una de las primeras personalidades del universo médico que planteó el problema: «Me pregunto por qué el mundo de la neurología clínica no está interesado en buscar alguna técnica que permita obtener informaciones directas sobre la estructura del cerebro sin provocar traumatismos»(1) Para observar el interior del cerebro, había que abrir el cráneo...



(Foto BSIP.)

No es difícil imaginar un aparato tomográfico*; es decir, un instrumento que proporcione una imagen radiográfica de un plano elegido en una región del cerebro. Pero sin informática, un aparato de estas características no puede ir muy lejos. Quien realmente sentó las bases del escáner tomográfico asistido por ordenador fue Godfrey Hounsfield, quien a finales de los años 1960 trabajaba en los laboratorios de EMI en Hayes (Middlesex, Inglaterra). La firma, llevada por la ola yé-yé y la creciente importancia del ocio, había conseguido enormes beneficios con sus ventas de tocadiscos y la difusión de los discos de los Beatles. El ingeniero eléctrico Hounsfield era un hombre de competencias eclécticas: había sido sucesivamente reparador de radios, dibujante y operador de cine. Durante la segunda guerra mundial había recibido también una formación como técnico en radar.

Contratado por EMI después de las hostilidades, Hounsfield participó en la primera generación de ordenadores. Entre otras cosas, creó una memoria hecha de minúsculas partículas de ferroníquel magnetizadas. Pero el proyecto fue interrumpido. EMI no se sentía con fuerzas para luchar contra el gigante norteamericano de la informática: IBM. Se le adjudicó entonces un nuevo objeto de estudio, el reconocimiento de forma, y se le conminó a que encontrara algo. Hounsfield se forjó un proyecto: identificar un objeto desconocido colocado dentro de una caja cerrada. Su hipótesis de trabajo consistía en reducir el objeto a una trama, cada uno de cuyos puntos se definía por un valor matemático. Multiplicando las tomas bajo diferentes ángulos y recomponiendo los innumerables datos recogidos mediante un ordenador, creyó poder obtener una imagen del objeto en una pantalla. Pese a que el prototipo era bastante rudimentario (una fuente de rayos gamma, un detector de radiación y un motor de aspiradora), los primeros ensayos confirmaron sus esperanzas.

De la caja cerrada al cuerpo humano no había más que un paso y Hounsfield lo dio. Se le ocurrió dirigir un delgado haz de rayos X hacia un determinado punto, luego repetir la operación con otro punto y así sucesivamente. En cada ocasión, la intensidad de la radiación recogida suministraba información sobre los tejidos atravesados. En la práctica, hay que repetir la medida de un determinado plano bajo distintos ángulos. Los múltiples «clisés» obtenidos son tratados por un ordenador, que reconstruye la imagen de una parte del cuerpo. Es más fácil de decir que de hacer. Hounsfield necesitaba un sensor de radiación muy sensible, un medio de recoger y reproducir la miríada de puntos «fotografiados» y un código para realizar la selección de todos los datos recogidos. Sobre todo, los tejidos debían permanecer absolutamente inmóviles durante la operación.

Hounsfield no se dejó desalentar por estos problemas aparentemente insolubles. Tardó cinco años en resolverlos uno tras otro. Su obstinación y sus talentos pluridisciplinarios le permitieron llegar a buen puerto. Sucesivamente experto en óptica, en detección de rayos gamma (y luego de rayos X), en mecánica (para fabricar la maquinaria), tuvo que estar también en la vanguardia de la informática para refinar un software complejo. Con el fin de evitar los problemas de movimiento, empezó por observar cerebros de cadáveres. Las primeras construcciones requirieron 28.800 imágenes, a partir de las que se calcularon 24.000 puntos de trama. Fueron necesarios nueve días de registro y una noche de cálculo. Pero la ambición de este pionero no se limitaba a enunciar una teoría o a crear un sistema de cálculo: pretendía crear un verdadero producto comercializable. En noviembre de 1972, James Ambrose, radiólogo del hospital Atkinson Morley de Chicago, que formaba equipo con Hounsfield, logró presentar sus primeras reconstrucciones de cortes del cerebro de una mujer afectada por un tumor.

En 1979, Hounsfield fue recompensado con el premio Nobel en compañía del físico Allan McLod Cormak, de la universidad Tufts de Medford (Massachusetts), autor de varios trabajos teóricos sobre imaginería médica más profundos que los de Hounsfield, pero que nunca descubrió el escáner. Cabría suponer que la creación de una tecnología como ésta, muy compleja, que transformaría profundamente la elaboración de los radiodiagnósticos, la radiología y la cirugía, necesitó enormes recursos. Pero Hounsfield dio con el principio del escáner y realizó su propio prototipo con dos ayudantes de investigación en formación y una financiación del ministerio de Sanidad y Seguridad Social británicas de menos de tres millones de pesetas...

A.G. ■

(1) W. Oldendorf, «New Perspectives in Radiology», Conferencia de la sociedad norteamericana de radiología, Chicago, 1963.

ESCÁNER procede del verbo inglés *to scan*, que significa examinar, escrutar.

TOMOGRAFÍA registro de imágenes corporales internas correspondientes a planos predeterminados.

TERTULIA

Jorge Wagensberg

Breve elogio de la química

JORGE WAGENSBERG
director del Museu de la Ciència de Barcelona de la Fundació "la Caixa".

De la misma forma que cada persona tiene su personalidad, cada disciplina científica tiene su aura especialísima, su particular prestigio entre la ciudadanía. La matemática, por ejemplo, es compacta, límpida, elegante, perfecta. La física es potente, seria, altiva, temerosamente respetable. La biología es densa, diversa, compleja, emotiva. La cosmología es ancha, antigua, alucinógena, agorafílica. ¿Y la química? Pues algo pasa con ella porque, al parecer, resulta que la química es coloraina, fumiforme, lacrimógena, artificial, tramposa... Mala.

¡Esto tiene química! Allá tú si te lo (la) comes. ¡Aquí hay química! Tú verás si te lo (la) bebes. Con la química ocurre como con ciertos individuos, animales o plantas: no tienen la reputación que merecen. Con el ánimo de hacer justicia, representantes de los museos científicos más creíbles de Europa se han reunido en Barcelona. Sus conclusiones pueden resumirse en el siguiente manifiesto :

1. ¡Tú eres química! Los seres vivos tienen entre otras cosas un cuerpo material, y la química se ocupa, justamente, de la transformación de la materia. No existe el *vis vitalis*. Wholer, por ejemplo, sintetizó, en 1828, la urea a partir del cianato de amonio.

2. ¡... y también lo es el resto del universo! La química tiene que ver con todas las ciencias que, de una forma u otra, versan sobre la materia, es decir, la química tiene que ver con todas las ciencias: física, biología, medicina, psiquiatría, farmacia, arqueología, geología, paleontología, astronomía, astrofísica...

3. La química inventa nuevos materiales *a la carta*. La historia de la civilización se puede escribir como la historia del dominio de la materia (Edad de Piedra, Edad de Hierro, Edad de Bronce...). En un principio se trataba de elegir los materiales según sus propiedades llamadas naturales. Hoy, la ciencia puede arrancar de una lista de (anheladas) propiedades y buscar luego un material, inexistente espontáneamente en la naturaleza, que las luzca (plásticos, materiales con memoria de forma, ferrofluidos, semiconductores, superconductores, plasmas...).

4. No existen copias mejores o peores de las moléculas: ¡sólo existen ejemplares originales idénticos! No hay diferencia entre una molécula de cloruro sódico a la deriva en el océano Índico y otra vibrando en la lágrima de un bebé.

5. No existen sustancias tóxicas: ¡sólo existen dosis tóxicas! Muchísima sal de mesa puede ser muchísimo peor que poquísimo cianuro. Los químicos pueden detectar cantidades inimaginablemente pequeñas de muchos compuestos. Eso es tranquilizador, aunque gracias a tal habilidad hoy sabemos, por ejemplo, que la contaminación ha alcanzado ya los paisajes más remotos del planeta.

6. La química provee las soluciones a sus propios problemas. La presencia de una nueva sustancia repugnante o peligrosa en nuestro entorno acaso provenga de una reacción química. Es cierto, pero será sin duda otra reacción química la que nos libere de ella.

7. Beethoven, Dante, Velázquez... ¡Lavoisier! Los grandes triunfos de la química, como la síntesis o la teoría de la estructura, son comparables a los altos logros de la cultura.

8. Ni siquiera los químicos son perfectos. En cuanto a los beneficios: existen sustancias que la química todavía no ha sabido reproducir, como la de los hilos de una tela de araña. En cuanto a los riesgos: tomar decisiones compete al ser humano que todo químico lleva dentro y, sobre todo, al químico que todo ciudadano moderno debería ir cultivando en su interior. Por ello, entre otras cosas, hay que amar la química. ■

EVOLUCIONISTA

Antoine Danchin

Es el oportunismo el que crea la función

ANTOINE DANCHIN
director de investigación del CNRS y profesor del Instituto Pasteur.

Ya se ha constatado en estas columnas: las teorías de Darwin no siempre tienen buena prensa; ciertos investigadores se niegan a conceder al par variación/selección un efecto creador sobre la evolución de las especies. Se sobreentiende la necesidad de un fin, de una orientación, para comprender la originalidad de la adaptación de los organismos vivientes a su medio o la creación de formas específicas de órganos y cuerpos complejos de plantas y animales. Se olvida hasta qué punto el bricolaje, tan estimado por François Jacob, es fuente de invención.

Incluso los accidentes pueden dar origen a una adaptación contingente *a priori*, explicable *a posteriori*. Consideremos las llamadas «proteínas de choque térmico». Estas moléculas proceden de actividades enzimáticas acopladas a la regeneración de las proteínas desnaturalizadas por el calor (gracias a las construcciones de las moléculas chaperonas), la cual permite a la célula sobrevivir cuando es sometida a una brusca elevación de temperatura. Al perder su capacidad reguladora, la célula expresa constantemente estas proteínas, hasta tal punto que se vuelve transparente. Como en el caso de la clara de huevo. Si este accidente se produce en células bien situadas (por ejemplo delante de la retina), dichas células se encuentran bruscamente adaptadas a la visión. Mejor aún, ya que se trata de un sistema que posee chaperonas, esta adaptación es particularmente útil: dichas moléculas permiten reconstruir las proteínas, incesantemente sometidas a la acción desnaturalizadora de la luz ultravioleta. Así pues, la pérdida (¡no la ganancia!) de una función reguladora ha permitido, en un entorno apropiado, crear un conjunto adaptado.

Así es, lo sabemos hoy en día, cómo se explica la transparencia del cristalino. No hay ninguna necesidad de imaginar un finalismo presciente. Es el oportunismo el que crea la función y su adaptación. Cuanto más avanzamos en el conocimiento del mundo vivo, tanto más claro está que los rasgos que nos parecen más misteriosos se deben a una combinación de sucesos simples. Esta variación es creadora tan pronto como está sometida a la selección. Y no se trata en absoluto de una «selección del más apto», como pretende la célebre sentencia de Spencer (a menudo atribuida a Darwin), sino de una selección pasiva de lo no totalmente no apto.

No temamos a Darwin y a sus sucesores y tratemos de comprender lo que nos explican. ■

«¡Un niño de 5 años lo comprendería! ¡Traedme a un niño de 5 años!», Groucho Marx

LA CÉLULA

Marie-Hélène Grosbras

Con la colaboración de **ANDRÉ ADOUTTE,** profesor de la Universidad Paris-XI, CNRS (URA 1.134).

Sólo desde mediados del siglo pasado se sabe que la célula es la unidad básica del mundo viviente. Se conoce actualmente que esta unidad es más compleja que la más sofisticada de las fábricas.

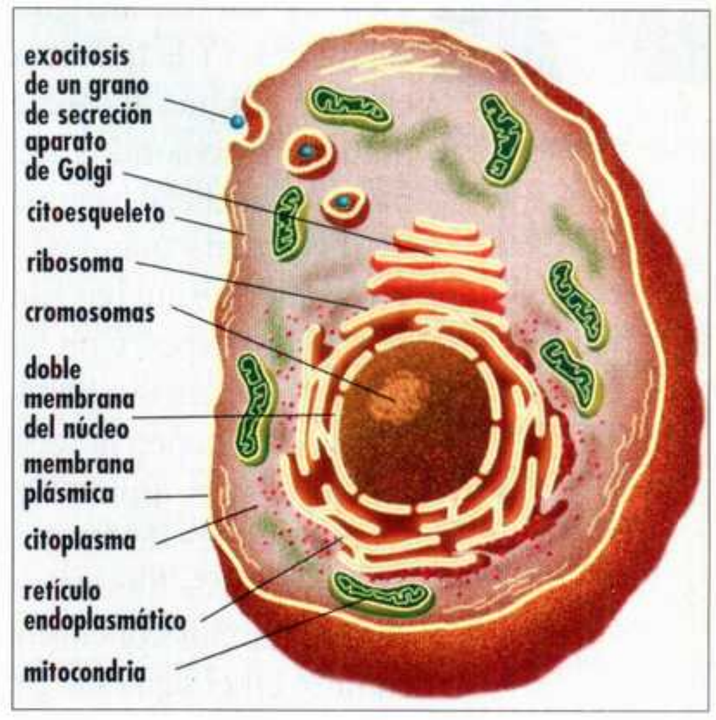
¿Desde cuándo se explora la célula?

En 1665, el inglés Robert Hooke observó con un microscopio rudimentario unos pequeños compartimientos en una muestra de corcho; las llamó células (del latín *cellula*, habitación pequeña). El término ha perdurado.

En el siglo XIX se realizaron suficientes observaciones para que los naturalistas alemanes Mathias Schleiden y Theodor Schwann enunciaran, en 1839, la primera teoría celular: «Todos los seres vivos, animales y vegetales, están formados por células». La teoría fue completada años más tarde por Rudolf Virchow: toda célula procede de otra célula (*omni cellula e cellula*).

La aparición de la microscopía electrónica (en la segunda mitad del siglo XX), así como los progresos de la bioquímica, la genética y las técnicas de laboratorio han permitido investigar los mecanismos internos de esta cajita.

En las fronteras de lo viviente, se han descubierto otros seres aún más pequeños: los virus, que sólo pueden crecer y reproducirse cuando parasitan otra célula. Se puede afirmar, pues, que no hay vida sin célula.



¿Qué tienen en común todas las células?

Se habla de *la célula*, pero no hay que olvidar la infinita diversidad del mundo celular. ¿Qué hay de común entre una bacteria, una ameba, una célula de lechuga, una neurona, un espermatozoide y un óvulo? Dada la gran diversidad de modos de vida, forma, tamaño (desde unos micrómetros en el caso de una bacteria hasta un metro en el de ciertas neuronas), la unidad del mundo celular ha escapado durante largo tiempo a los investigadores.

A pesar de todo, todos los tipos celulares están caracterizados por la misma lógica de organización y los mismos elementos fundamentales (proteínas, glúcidos, lípidos y ácidos nucleicos). Toda célula está rodeada por una barrera, la membrana plasmática, formada por un agregado de lípidos y proteínas. Esta barrera delimita un compartimiento cerrado que contiene una solución viscosa, el citoplasma, en el cual están concentradas miles de moléculas diferentes.

La vida celular se organiza en torno a reacciones de síntesis y degradación de moléculas. Estas transformaciones consumen energía o la desprenden. Las ponen en marcha unas proteínas especiales, las enzimas.

Dichas enzimas están codificadas por una molécula enorme, el DNA (ácido desoxirribonucleico), presente en todas las células. La información que lleva está cifrada mediante un código universal.

¿Cuáles son los grandes tipos de organización celular?

El mundo celular está dividido en dos organizaciones fundamentalmente diferentes: los procariotas (bacterias) y los eucariotas (por ejemplo, todas las células del cuerpo humano).

En los primeros, la organización del material genético es mucho más simple. La molécula de DNA, circular, baña directamente en el citoplasma. En los eucariotas, dicha molécula se presenta en forma de largos fragmentos lineales, los cromosomas, encerrados en un compartimiento, el núcleo, delimitado por una doble membrana.

La célula eucariota contiene un gran número de pequeños compartimientos, los orgánulos, rodeados de membranas (por ejemplo, los plastos de los vegetales y las mitocondrias). Estos últimos se dividen el trabajo dentro de la célula; se desplazan por el citoplasma gracias a largas fibras de proteínas que constituyen el citoesqueleto.

Sólo las células eucariotas pueden asociarse para formar organismos complejos. Cada célula puede especializarse entonces en una función particular. A tal fin, desarrolla estructuras propias y produce ciertas enzimas. Una de las primeras células observadas por el naturalista holandés Antonie van Leewenhoek en el siglo XVIII, el espermatozoide, tiene forma de renacuajo. La cabeza está constituida por un núcleo y un saco de enzimas; la cola consta de citoesqueleto y mitocondrias. El óvulo que fecundará es, en cambio, enorme (una décima de milímetro) y contiene todas las reservas necesarias para el desarrollo del futuro embrión.

¿Cuándo apareció la primera célula? ¿Qué aspecto tenía?

ORGÁNULO
En sentido estricto, un orgánulo es un corpúsculo intracelular rodeado de una o varias membranas. Por extensión, se aplica a veces el término a toda inclusión del citoplasma, por ejemplo a los ribosomas.

ESTROMATOLITO
Los estromatolitos son rocas sedimentarias estratificadas. Se crean por apilamiento de capas de bacterias, entre las cuales figuran las cianobacterias, que realizan la fotosíntesis.

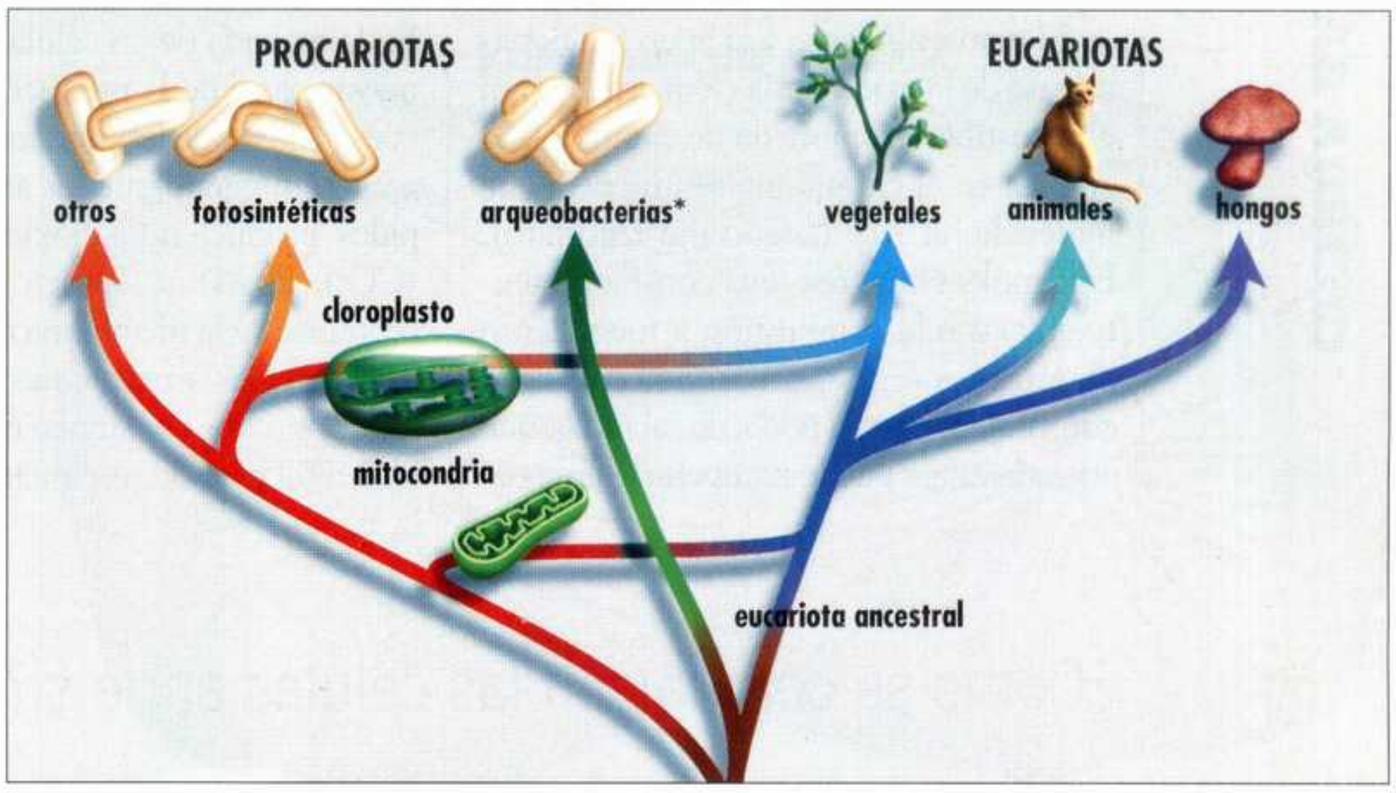
EXOCITOSIS
Secreción de un material por una célula, en el proceso inverso a la *endocitosis*. *Endocitosis*: ingestión de materiales por una célula.

ARQUOBACTERIA
El filum o tipo de las arqueobacterias, definido por C. Woese en los años 1980, comprende especies que viven en medios extremos. Se distinguen de las demás bacterias, las eubacterias, por determinadas particularidades de la pared así como por rasgos de organización de genoma comunes a los eucariotas.

La primera etapa fue probablemente la formación espontánea de una capa de lípidos alrededor de un material dotado de autorreplicación, DNA o RNA. Estas gotitas, que fueron llamadas coacervatos por el científico ruso Alejandro Oparin en los años 1930, ofrecían un espacio de confinamiento favorable para las reacciones químicas sobre el cual pudo actuar la selección natural. Pero dicho compartimiento sólo podía ser viable si captaba el alimento y expulsaba los desechos. La membrana plasmática fue perfeccionándose poco a poco hasta convertirse en un centro de intercambio de materia, energía e información.

Los datos que permiten fechar el nacimiento de la célula y las etapas de su formación son fragmentarios. Los análisis físicos de los depósitos de carbono fósil sugieren que un organismo vivo capaz de fijar el carbono mineral pudo aparecer hace entre 3.800 y 4.000 millones de años; es decir, entre 600 y 800 millones de años después de la formación de la Tierra.

Se encuentran huellas de bacterias en estromatolitos* de Australia y Groenlandia que se remontan a fechas comprendidas entre 3. 500 y 3.800 millones de años.

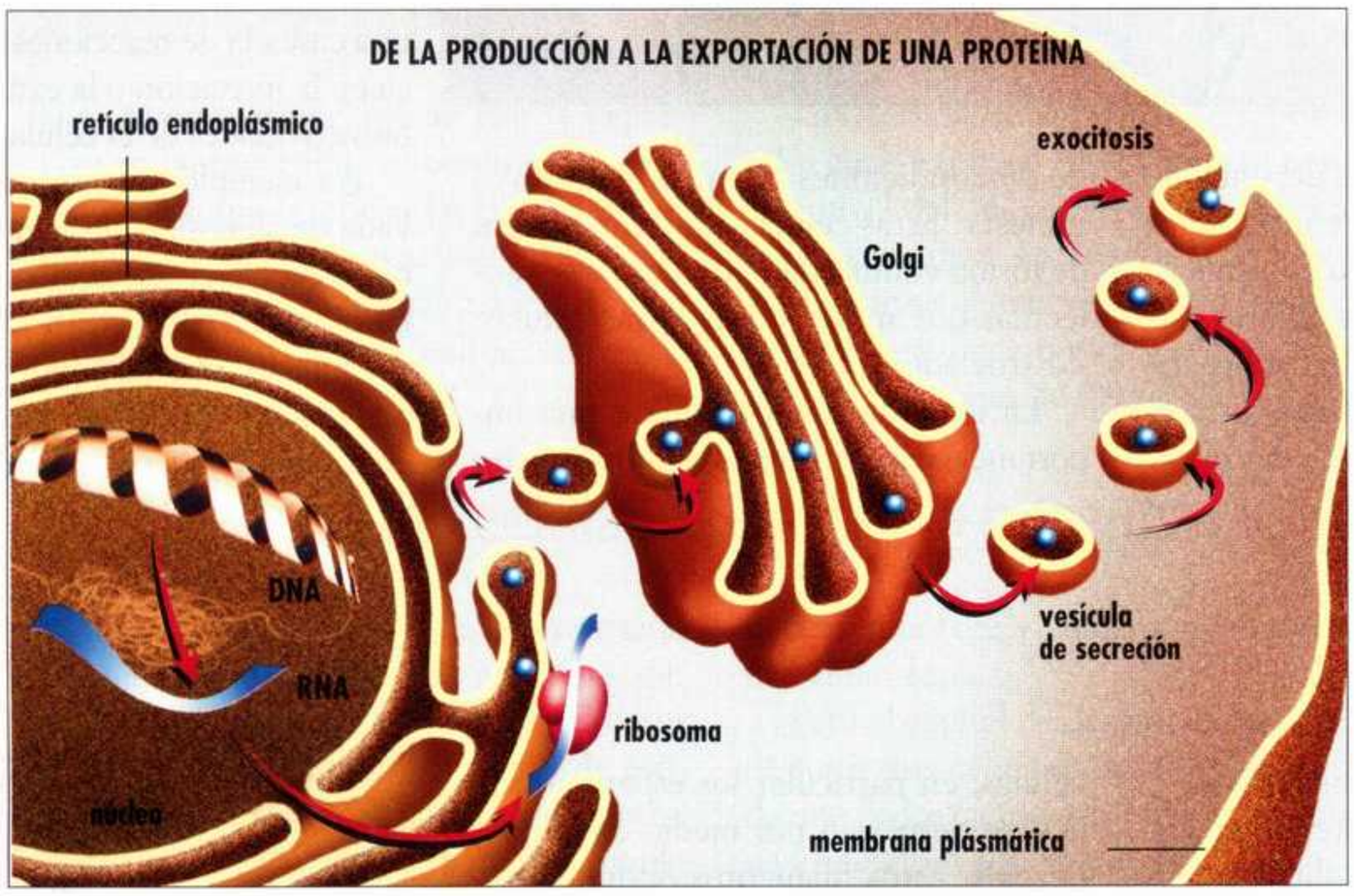


Los primeros fósiles de eucariotas claramente identificados se remontan a un periodo comprendido entre 1.500 y 1.700 millones de años (pero se ha descubierto un alga fósil que tendría 2.100 millones de años).

Los primeros organismos pluricelulares no aparecieron hasta hace unos 600 millones de años. La mayor parte de la historia de la vida, por lo tanto, es la historia de organismos unicelulares.

¿Cómo se produjo tal evolución? Los eucariotas y los procariotas derivarían de un ancestro común, el «progenota», parecido a una bacteria. La rama de los eucariotas se habría separado relativamente pronto del árbol. El eucariota ancestral habría adquirido progresivamente sus membranas internas por invaginación de la membrana plasmática. Todavía más tardíamente, algunas células habrían ingurgitado procariotas, de los cuales derivan las mitocondrias y los plastos que actualmente conocemos.

¿Por qué se compara la célula a una fábrica?



Como en una fábrica, en la célula entra materia bruta y se fabrican productos manufacturados. La producción está organizada alrededor de cadenas de montaje y emplea unos obreros especializados, las enzimas. Hay muchas moléculas de regulación que hacen de capataces: vigilan las operaciones cuyo desarrollo está inscrito en el programa genético. Así, consideremos una célula especializada en la síntesis de una hormona, la insulina, y veamos la dinámica que conduce a la liberación del producto a la sangre.

Todo parte del DNA, verdadera cinta magnética en la que está grabado todo el plan de fabricación. El gen que codifica esta proteína se transcribe de DNA en RNA, el cual hace las veces de mensajero.(I) El RNA es exportado del núcleo al citoplasma, donde lo acogen los ribosomas*. Estas partículas descifran el mensaje que lleva la molécula de RNA y unen los aminoácidos para formar la proteína. En nuestro caso, los ribosomas están situados en una vasta red de membranas que delimitan cisternas: el llamado retículo endoplasmático rugoso. En su interior, se pliegan correctamente las cadenas de aminoácidos y, mediante unos enzimas, se les añaden pequeños azúcares. Luego, el producto se transfiere a otra red de membranas, el aparato de Golgi. Allí se produce la decoración final, el embalaje y el etiquetado del producto manufacturado,(II) el cual es almacenado luego en unos granos de secreción y es secretado por exocitosis*: la membrana de los granos se fusiona con la de la célula y el contenido se vierte al exterior.

Lo mismo que se puede bloquear un taller de una fábrica, o reducir su ritmo, también la célula puede ajustar el funcionamiento de sus cadenas de montaje en función de las fuentes de materia prima de que dispone, de los constituyentes que debe fabricar y de los encargos que recibe del resto del organismo.

No obstante, la comparación con una fábrica tiene sus límites: debido a su origen, a la cantidad de trabajos que realizan las moléculas especializadas y a la plasticidad de sus estructuras, la célula es un sistema infinitamente más complejo que la más sofisticada de las fábricas.

Mundo Científico ha publicado:
(I) «¿Qué es un gen?», nº 164, enero, 1996.
(II) «El viaje intracelular de las proteínas», nº 157, mayo, 1995.

¿De dónde saca la célula su energía?

El mantenimiento y el buen funcionamiento de la maquinaria celular requieren combustible. La moneda de cambio de la energía en el citoplasma es una pequeña molécula, el ATP (adenosina trifosfato). Esta molécula se renueva constantemente gracias a la combustión a fuego lento de azúcares o grasas. Las moléculas son consumidas poco a poco, de tal modo que en cada etapa puede recuperarse energía.

En la mayoría de las células eucariotas, la mayor parte de la producción energética corre a cargo de las mitocondrias, que degradan íntegramente los azúcares y los lípidos produciendo dióxido de carbono (CO_2). El ATP se fabrica al nivel de las proteínas de la membrana de dichos orgánulos gracias a reacciones de oxidación-reducción que consumen oxígeno. Se habla en tal caso de respiración celular.

La mayoría de las células absorben de su medio el alimento, el cual seleccionan y queman gracias a proteínas insertadas en la membrana plasmática.

Pero es preciso que dichas sustancias se renueven. Unas células del mundo vegetal captan la energía de los fotones del Sol gracias a la clorofila de sus cloroplastos; la utilizan para fabricar azúcares a partir del CO_2 atmosférico.

¿Cómo se comunican las células entre sí?

La economía de la célula depende de su capacidad para detectar e interpretar la señales procedentes de su entorno.

En los organismos unicelulares, las informaciones tienen que ver sobre todo con las preguntas: «¿Dónde está el alimento?», «¿estoy en un medio dotado de condiciones quimicofísicas favorables?». Estas células emiten también, de forma voluntaria o involuntaria, moléculas que indican a las otras células: «¡Estoy aquí!»

La comunicación adquiere una importancia máxima en los organismos pluricelulares. Las células bañan entonces en un medio interior e intercambian informaciones no sólo para satisfacer sus propias necesidades sino también para asegurar la coordinación del funcionamiento de los distintos órganos.

La membrana plasmática, que constituye la interfase entre la célula y su medio de vida, está atravesada por unos receptores proteicos. La parte que sobresale de la célula está destinada a interactuar con una de las moléculas específicas, una de las que llegan a las proximidades de la membrana: por ejemplo, una hormona. Este encuentro induce cambios de forma del receptor que repercuten en el interior de la célula. Se pone en marcha una cascada de reacciones que desemboca en la iniciación o la extinción de ciertas actividades de la célula.

Por ejemplo, una concentración elevada de glucosa en la sangre desencadena la exocitosis de la insulina. Esta hormona actúa, entre otras, sobre las células del hígado, que responden bombeando activamente la glucosa y almacenándola en forma de glucógeno.

RIBOSOMA
Un ribosoma es una partícula compuesta de RNA y de proteínas. Está dotado de una actividad enzimática que le permite ensamblar aminoácidos para formar cadenas proteicas. Se desplaza por el RNA mensajero y hace corresponder una secuencia de aminoácidos a la secuencia de nucleóticos que lee, de acuerdo con el código genético.

¿Se mueven las células?

Sin movilidad, los organismos unicelulares, como el paramecio, tendrían graves dificultades para buscar alimento; las plaquetas no podrían participar en la coagulación de la sangre; el sistema inmunitario sería incapaz de destruir los elementos infecciosos; las células del embrión no podrían hallar su posición en el organismo en desarrollo.

En los eucariotas, gracias a la energía del ATP, las proteínas del citoesqueleto se pliegan y despliegan, se alargan y acortan, se enganchan y desenganchan. La forma de la célula puede ser modificada: aparecen expansiones o seudópodos y la célula rampa sobre su soporte. Algunas células, en particular los espermatozoides, se desplazan por medio de cilios y flagelos. Estos filamentos ondulan porque están formados por flagelos que se deslizan unos dentro de otros.

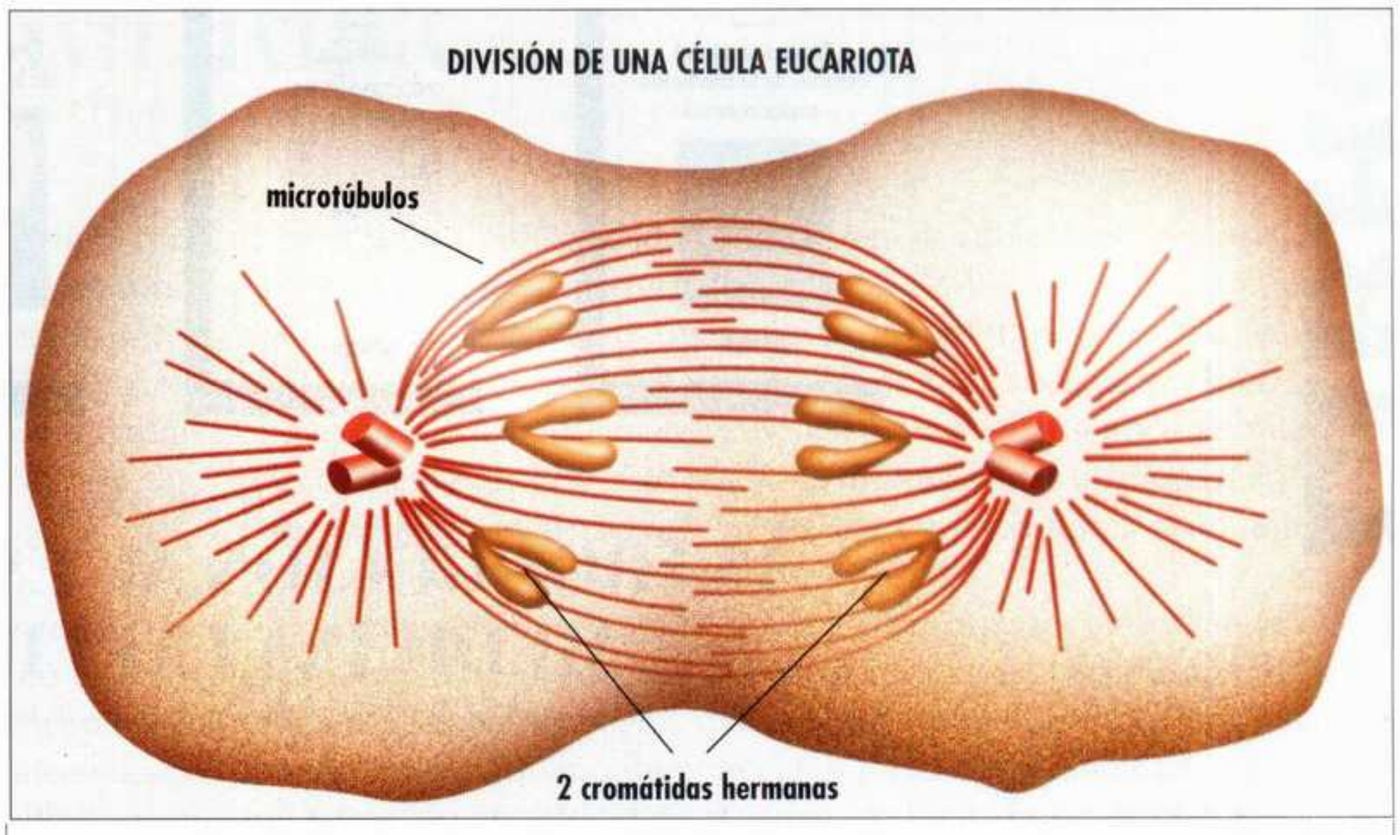
Las bacterias nadan gracias a pequeñas hélices plantadas en su pared, llamadas también flagelos. La parte interna, consumidora de energía, acciona una parte externa móvil.

En todos los casos, la célula sabe a dónde va; reconoce las señales de su medio, en función de las cuales se orienta o se fija.

¿Cómo se reproducen las células?(III)

El paso de la célula huevo única al individuo completo se realiza por medio de un gran número de divisiones estereotipadas llamadas mitosis.

Los cromosomas y el DNA que contiene empiezan por desdoblarse en dos filamentos llamados cromatidios o cromátidas, que permanecen asociados en un punto y se compactan. Los cromosomas aparecen entonces al microscopio electrónico formando una cruz. Los cromosomas se posicionan en un plano gracias a la agregación y disgregación de microtúbulos a los que están unidas las cromátidas. Aparece la envoltura del núcleo, se separan las cromátidas y dos lotes idénticos son llevados a ambos extremos de la célula. Vuelven a formarse dos envolturas que dan lugar a dos nuevos núcleos. Por último, se separan dos células hijas que poseen exactamente el mismo material genético. En los procariotas, una vez replicado el DNA y sintetizada la membrana, la célula se escinde simplemente y se forman dos células genéticamente idénticas.



MICROTÚBULO
Los microtúbulos son largos filamentos formados por la polimerización de miles de moléculas de una proteína, la tubulina. Pueden alargarse o contraerse incorporando o perdiendo monómeros. Constituyen así un citoesqueleto dinámico que participa en la forma, el movimiento y la división de la célula.

¿Por qué no todas las células del organismo son iguales?

Todas las células poseen el mismo lote de genes. Pero sólo algunos de ellos se expresan, es decir, codifican proteínas. La expresión diferencial de los genes se pone en marcha durante el desarrollo del embrión: es la diferenciación celular. Así, las células precursoras de los glóbulos rojos traducen principalmente el gen que codifica la hemoglobina. Este gen, en cambio, está totalmente mudo en todas las demás células del organismo. En una célula muscular, se expresan sobre todo los genes de las proteínas del citoesqueleto. La insulina es fabricada por células del páncreas.

¿Qué regula en último extremo toda la maquinaria celular?

Averiguar por qué un gen se expresa en ciertas células y no en otras, descubrir cómo orientan las células de un embrión su diferenciación en función de la posición que ocupan, tales son algunos problemas resueltos todavía de forma incompleta.

La decisión de activar o de reprimir tal o cual actividad de la célula se realiza a nivel del DNA. Las moléculas reguladoras se fijan en lugares precisos y como consecuencia se impide, o por el contrario se hace posible, la transcripción de porciones de DNA.(IV)

Las proteínas así producidas (receptores, enzimas, proteínas reguladoras, etc.) establecen por sí mismas una compleja red reguladora.

¿Envejecen las células? ¿Existen células inmortales?

En general, una célula diferenciada raramente se divide. Las neuronas son incapaces de hacerlo. Si el hígado está dañado, en cambio, las células de este órgano pueden regenerarlo proliferando. Al cabo de un cierto tiempo, variable según los tipos celulares (de dos a tres días para las células del intestino, tres meses para los glóbulos rojos, decenios para las neuronas), la renovación de los constituyentes internos y la eliminación de los desechos se frenan y la célula acaba por morir.

Las células muertas pueden ser sustituidas por células cepa. Por ejemplo, las células de la base de la epidermis sufren múltiples divisiones. Sus células hijas o bien se diferencian y producen queratina hasta morir y escamarse, o bien permanecen en la base y alimentan la reserva de células cepa.

Pero el capital de divisiones que puede sufrir una célula es limitado. Se trata de uno de los factores de envejecimiento de los tejidos y los organismos.

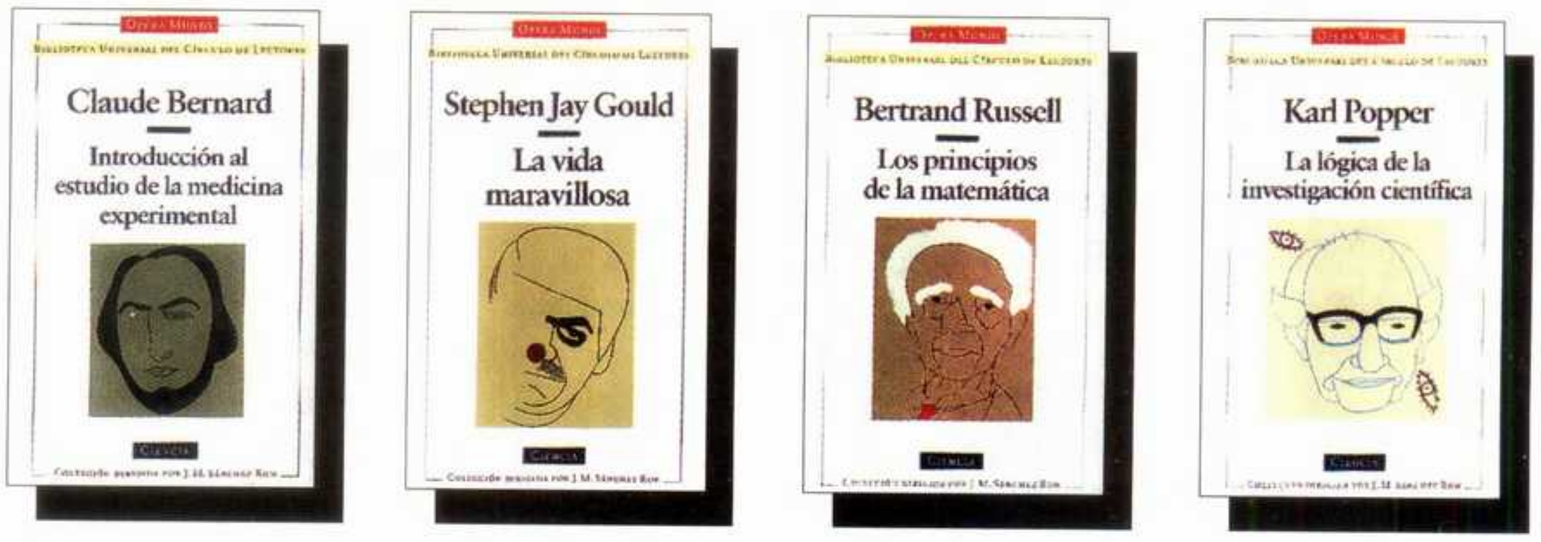
El envejecimiento no es la única causa de muerte celular; el suicidio es un fenómeno muy extendido, incluso entre las células jóvenes. Señales internas o externas ponen en marcha un programa genético que indica a la célula que debe matarse. Es la apoptosis (del término griego homónimo, que significa caída de las hojas, lo cual traduce la idea de degeneración). El fenómeno tiene un papel esencial en el desarrollo de un organismo. Para que los dedos del embrión se separen es preciso que mueran células.

Si el programa de muerte es defectuoso o la división deja de estar controlada, se dice que la célula se ha inmortalizado, en cuyo caso prolifera anárquicamente y forma un tumor que pone en peligro la vida del organismo. ■

Para más información

■ B. Alberts *et al.*, *Biologie moléculaire de la cellule*, Médecine Science/Flammarion, 3ª ed., 1995.
■ C. de Duve, *Construire una cellule (essai sur la nature et l'origine de la vie)*, InterEditions, París 1990.
■ J.-C. Rolland, A. y D. Szöllösi, *Atlas de biologie cellulaire*, Masson, 1990.
■ A.L. Lehringer *et al.*, *Principes de biochimie*, Médecine Science/Flammarion, 1994.

(III) «La división celular», nº 154, febrero, 1994.
(IV) «El control de la expresión de los genes», nº 149, septiembre, 1994.



CLAUDE BERNARD

INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO DE LA MEDICINA EXPERIMENTAL

Colección Ciencia Biblioteca Universal, Círculo de Lectores (venta por suscripción)

El siglo XIX fue una época espléndida para el avance del conocimiento científico. La teoría de la evolución propuesta por Darwin, el electromagnetismo o las geometrías no euclídeas son ejemplos destacados en tal sentido. Ejemplos a los que se recurre tal vez con demasiada frecuencia, ya que su uso repetido e insistente tiende a dejar de lado uno de los campos en los que más progresó: el de las ciencias de la vida, y dentro de él, la fisiología en particular.

Fueron fundamentalmente los fisiólogos del Ochocientos los que hicieron *científico* el estudio de los fenómenos biomédicos; científico en el mismo sentido que en las ciencias fisicoquímicas. Hoy nos puede parecer obvia la idea de que la medicina necesita recurrir a los mismos conceptos y procedimientos que la física o la química, pero no nos debería sorprender que ciento cincuenta años atrás se contemplase aquella disciplina de una manera diferente; que se pensase, por ejemplo, que existía una fuerza vital que caracterizaba la vida. Afortunadamente, el siglo pasado fue rico en científicos —como Müller. Virchow, Helmholtz o Wundt— que con sus contribuciones experimentales y teóricas lograron erradicar del mundo de la biomedicina aquella fuerza extraña.

Pero la fisiología y, en general, la medicina, necesitaban algo más que nuevos programas y aportaciones que las aproximaran a las ciencias fisicoquímicas. Necesitaban también claridad y orden metodológico; adoptar lo mejor del método científico de la física, pero sin olvidarse de las peculiaridades propias del mundo biomédico. Un libro, *Introducción al estudio de la medicina experimental* (1865), escrito por Claude Bernard, uno de los mejores fisiólogos del siglo, logró aportar esa necesaria unidad metodológica, convirtiéndose de esta manera en la obra programática de la fisiología experimental contemporánea. De ella diría Louis Pasteur: «monumento en honor del método que ha constituido las ciencias físicas y químicas desde Galileo y Newton, y que Claude Bernard se esfuerza por introducir en la fisiología y en la patología. No se ha escrito nada más luminoso, más completo, más profundo sobre los verdaderos principios del difícil arte de la experimentación. Este libro apenas es conocido, pues es de una altura que pocas personas pueden alcanzar hoy. La influencia que ejercerá sobre las ciencias médicas, sobre su enseñanza, su progreso, incluso sobre su lenguaje, será inmensa; no se podría precisar desde el presente».

Se trata, por consiguiente, de todo un clásico del pensamiento científico. Un clásico que, en la presente edición, viene arropado por otros dos clásicos: el estudio introductorio de Pedro Laín Entralgo, y la traducción que hizo al castellano en 1880 el destacado médico Antonio Espina y Capo (1850-1930).

José Manuel Sánchez Ron ■

STEPHEN JAY GOULD

LA VIDA MARAVILLOSA

Colección Ciencia Biblioteca Universal, Círculo de Lectores (venta por suscripción)

La teoría de la evolución, propuesta en su forma más manifiesta y poderosa por Charles Darwin, constituye una de las más grandes síntesis científicas de todos los tiempos. Pero ni siquiera las más ambiciosas construcciones del universo de la ciencia nacen perfectamente acabadas. De hecho, gran parte de su auténtica grandeza radica en la capacidad que puedan poseer para sugerir nuevos problemas y posibilidades.

Pocas teorías pueden competir en este sentido con la formulación evolutiva darwiniana. *La vida maravillosa*, debida a uno de los paleontólogos y biólogos evolutivos, además de admirable y fecundo divulgador científico, más notables de las últimas décadas, Stephen Jay Gould, constituye una de las mejores y más accesibles muestras de las múltiples dimensiones de esa formulación; de las diversas maneras en que es posible revisar importantes asertos en los que se basa la interpretación tradicional de la teoría de la evolución. Aquello que surge del relato de los hechos que Gould nos narra en esta obra, los del yacimiento paleontológico de Burgess Shale, es una historia en la que la continuidad ascendente darwiniana provoca rutas evolutivas imprevisibles a discontinuidades esenciales, aunque fortuitas. Es posible alcanzar así conclusiones que se ajustan perfectamente a la teoría del equilibrio puntuado, que el propio Gould propuso, junto a Niles Eldredge, en 1972, y que todavía hoy día es objeto de intensos debates.

Una «Biblioteca Universal» dedicada al pensamiento científico debe, naturalmente, estar centrada en lo más brillante y establecido de la historia de la ciencia; en aquello que resistirá, no importa que sea superado, el paso del tiempo. Pero una característica esencial de la ciencia reside en el vigor y riqueza de las nuevas ideas que, constantemente, se manejan, *La vida maravillosa* capta y muestra, como pocas obras lo han hecho en la larga historia del ensayo científico, semejante característica.

J.M.S.R. ■

BERTRAND RUSSELL

LOS PRINCIPIOS DE LA MATEMÁTICA

Colección Ciencia Biblioteca Universal. Círculo de Lectores. Barcelona. 1996 (venta por suscripción)

Si hay una ciencia que pueda presumir de una larga historia, ésa es la matemática. En su constante caminar desde la Antigüedad clásica —incluso antes—, la matemática llegó, en las últimas décadas del siglo XIX a plantearse en qué medida la rica estructura que había surgido de milenios de investigaciones podía reducirse a unos mínimos absolutos; a preguntarse si existía un *esqueleto* básico de la matemática. Se planteó, en definitiva, el problema de los fundamentos de la matemática.

Pocos problemas podían competir en ambición con éste. Al fin y al cabo, la matemática ocupa un lugar muy especial en el conjunto de las ciencias. Las teorías científicas, en no importa qué disciplina, son —o aspiramos a que lo sean— síntesis *matemáticas*. Parece que la Naturaleza está escrita, como apuntaba Galileo, en el lenguaje de la matemática. Por consiguiente, encontrar su estructura básica, mínima, sería tanto como encontrar la esencia de la Naturaleza, o los soportes sobre los que se asienta nuestra capacidad cognoscitiva.

Tres fueron los principales enfoques que se desarrollaron a finales del siglo pasado para encarar el problema de los fundamentos de la matemática: intuicionismo (Brouwer), formalismo (Hilbert) y logicismo (Russell). Este último, en el que se pretendía identificar —o reducir a— la matemática con la lógica, era, desde el punto de vista de la herencia filosófica y matemática previa, acaso el más *natural* y tuvo, además, la ventaja de contar como su gran campeón con una figura descomunal: Bertrand Rusell.

Este inglés, educado en uno de los ambientes más elitistas de la Inglaterra victoriana, pero que sintió como pocos los problemas y pasiones de la humanidad, y cuya potencia intelectual encontró su mejor hogar en el intrincado universo de la lógica matemática, figura entre las cimas del pensamiento contemporáneo, acaso de todos los tiempos también. *Los principios de la matemática*, libro en el que esbozó las principales ideas que desarrollaría poco después, en colaboración con Alfred N. Whitehead, en el monumental *Principia Mathematica*, engloba de manera espléndida todo aquel mundo matemático del cambio de siglo.

La ambición que Russell compartió con muchos de sus contemporáneos, la de demostrar que toda la matemática pura trabaja únicamente con conceptos que pueden definirse en función de un número muy pequeño de conceptos lógicos fundamentales y que todas sus proposiciones se pueden deducir de un número muy pequeño de principios lógicos fundamentalmente, no ha podido ser cumplida, imposibilitada por resultados tan profundamente novedosos y radicales como los obtenidos por Kurt Gödel, pero la ciencia no se debe valorar únicamente en la medida en que satisface programas preestablecidos o grandiosas intuiciones, sino también por el rigor y la ambición con que se practica; por lo que, aun en su frustración, nos enseña. *Los principios de la matemática* de Bertrand Russell, por sí misma una obra maestra del análisis matemático y filosófico, se puede contemplar desde semejante perspectiva, pero también como un magnífico reflejo de la cultura y valores de los que surgió.

J.M.S.R. ■

KARL POPPER

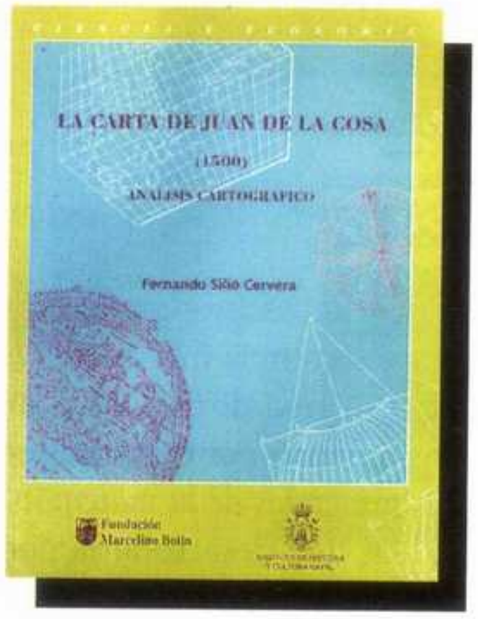
LA LÓGICA DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Colección Ciencia Biblioteca Universal, Círculo de Lectores, Barcelona, 1996 (venta por suscripción)

Históricamente, toda la ciencia occidental procede de la especulación filosófica griega acerca del cosmos. Pero, especialmente, a partir de los siglos XVI y XVII, las ciencias naturales, con la física y la matemática a la cabeza, se desarrollaron de tal manera que se fueron separando progresivamente de la filosofía —no importa que se continuase hablando de *filosofía de la naturaleza*— a la que tanto debían. Desde aquellas centurias, en las que se produjo la esplendorosa *Revolución Científica*, comandada por Kepler, Galileo y Newton, hasta nuestro siglo, se han producido algunos esfuerzos notables por acercar ciencia y filosofía. Gottfried Wilhelm Leibniz e Immanuel Kant son, ciertamente, buena muestra de ello. Pero salvo estos dos grandes pensadores, probablemente no se haya dado en la historia del pensamiento filosófico un esfuerzo comparable —no ciertamente en nuestro siglo— al de Karl Popper, que hizo del análisis del método científico uno de los temas dominantes de sus estudios filosóficos. *La lógica de la investigación científica* es su obra más distinguida en este campo. Y también probablemente el libro que más ha influido en los distintos enfoques a la filosofía de la ciencia mantenidos por legiones de filósofos, que ante el extraordinario desarrollo experimentado por las ciencias de la naturaleza durante nuestro siglo, se han esforzado por acercarse a los resultados obtenidos por los científicos, con la esperanza de encontrar en sus conceptos y teorías, al igual que en el *método* que utilizaban, el gran —acaso insustituible— instrumento con el que vigorizar la filosofía. Popper ofreció en *La lógica de la investigación científica* una de las definiciones, desde entonces más universalmente utilizadas, de en qué consistía ese pretendido *método científico*.

Con ser grande su aportación en este libro, el conjunto de la obra de Karl Popper es mucho más ambicioso. Al igual que Leibniz y Kant, buscó en distintas ciencias apoyo y problemas en los que fecundar sus análisis filosóficos, con los que, en última instancia, pretendía contribuir a la formación de un mundo mejor. Así, se movió con familiaridad entre físicos, matemáticos, biólogos o fisiólogos, que llegaron a considerarlo con frecuencia como uno de los suyos. En él no se hizo eco aquella frase de Ortega: «Al hacerse cuestión del Universo, del Mundo entero, el filósofo se coloca fuera de él y resulta extra-mundano». Karl Popper se hizo *cuestión del Universo*, tal y como lo contemplaba la ciencia (aunque con el ojo del filósofo), pero no por ello se extrañó de su entorno. Y los científicos se dieron cuenta de ello, interesándose por sus ideas mucho más que por las de otros filósofos. Por ello, al igual que por el rigor, fecundidad intelectual y ambición de sus trabajos, es apropiado que su obra maestra encuentre acomodo en una colección dedicada al pensamiento científico.

J.M.S.R. ■



FERNANDO SILIÓ CERVERA
LA CARTA DE JUAN DE LA COSA. ANÁLISIS CARTOGRÁFICO
Fundación Marcelino Botín. Santander, 1995

Entre los fondos del Museo Naval de Madrid se conserva una de las piezas claves de la cartografía moderna: el mapamundi trazado en 1500 por el marino cántabro Juan de la Cosa. Es una carta náutica de grandes dimensiones (183 × 96 cm), dibujada sobre pergamino, que representa la totalidad de Europa, África y Asia hasta el río Ganges. Tiene, sobre todo, el interés excepcional de ofrecer la primera representación conocida de las tierras recién descubiertas en el continente americano. Incluye también el dibujo del ecuador y el trópico de Capricornio, así como la línea de demarcación establecida en el tratado de Tordesillas que separaba los dominios respectivos de España y Portugal. Desde una perspectiva general, la carta de Juan de la Cosa revela la nueva imagen del mundo derivada de los grandes descubrimientos geográficos de finales del siglo XV.

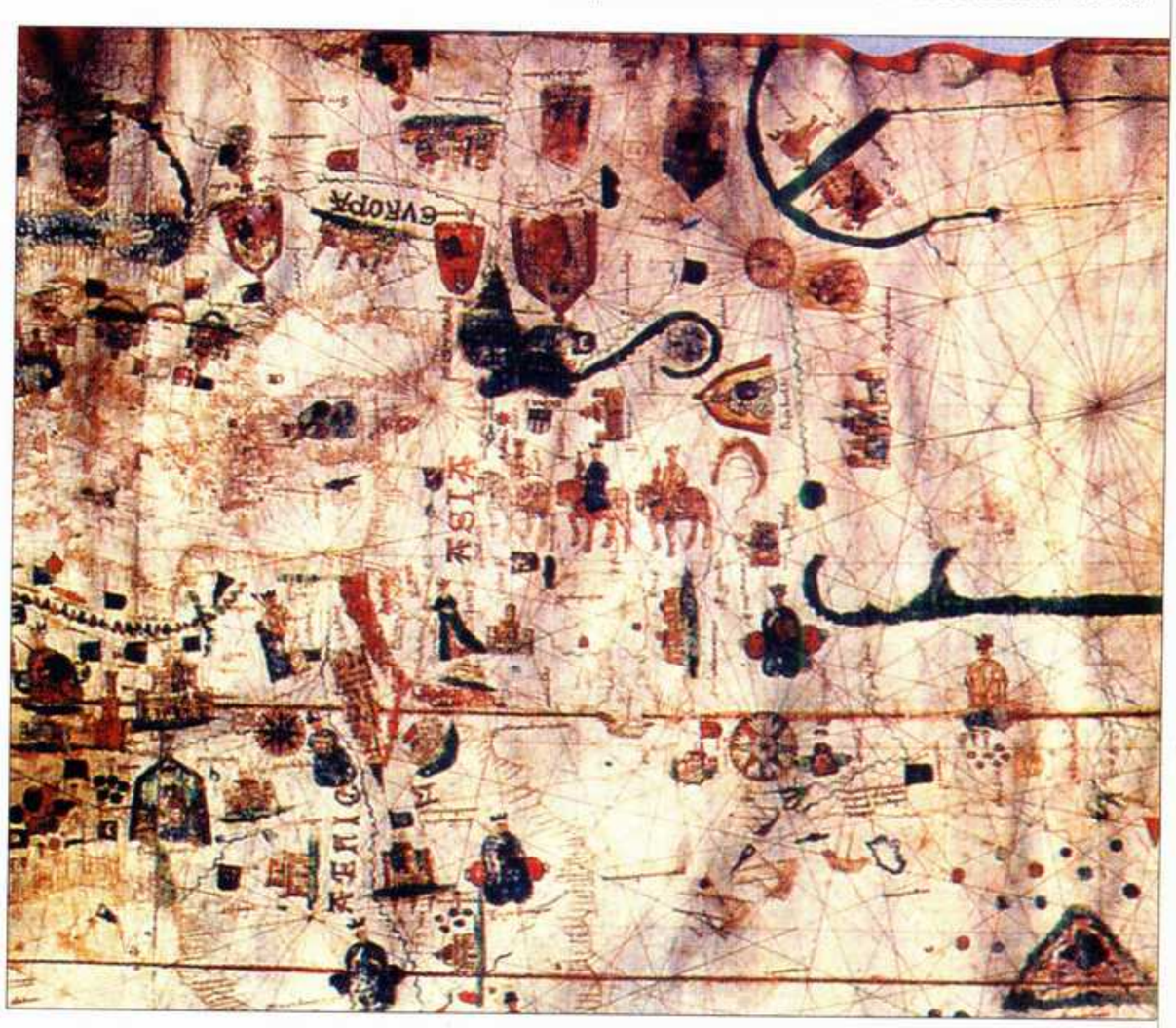
Este extraordinario documento cartográfico ha tenido una vida agitada. Poco después de ser trazada en el Puerto de Santa María, la carta fue depositada en la Casa de Contratación de Sevilla, donde iba a servir para el dibujo del padrón real. De allí desaparecería años después, en circunstancias todavía no aclaradas, al igual que otros documentos que contenían secretos de navegación. La carta reapareció en París en 1832, cuando fue adquirida en una almoneda por un diplomático holandés, el barón de Walckenaer. En 1853, a la muerte de Walckenaer, fue adquirida en pública subasta por el gobierno español, pasando al Depósito Hidrográfico de la Marina, y desde allí al Museo Naval donde actualmente se conserva.

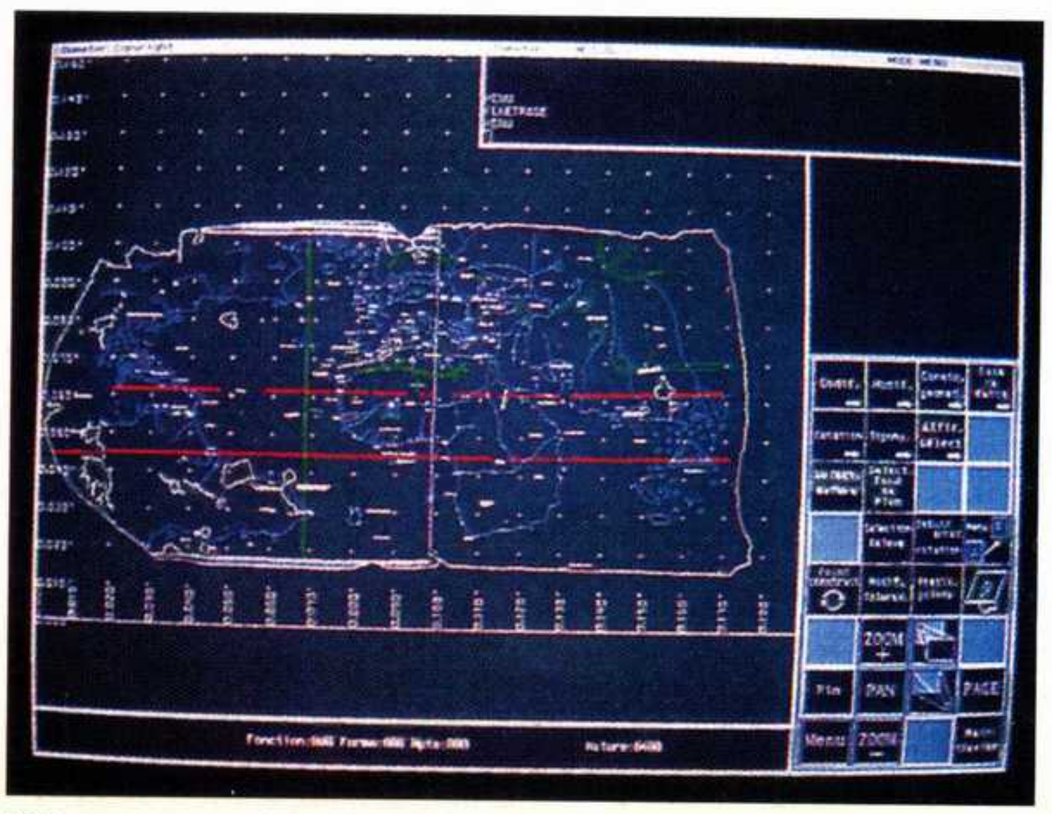
Desde su reaparición pública, en la cuarta década del siglo pasado, la carta de Juan de la Cosa ha sido reiteradamente reproducida, y objeto de diversas polémicas eruditas y de un continuado esfuerzo de investigación. No es extraño. De una parte la trayectoria biográfica del marino cántabro ha resultado difícil de establecer. Por otra, la riqueza toponímica e iconográfica del mapamundi, y la universalidad de su contenido geográfico, ha atraído la atención de estudiosos de mucha talla. El geógrafo alemán Alejandro de Humboldt fue el primero en realizar, en 1833, un estudio histórico y cartográfico del documento. Posteriormente Cesáreo Fernández Duro (1875), George E. Nunn (1934), Montalvo Guenard (1935), Amando de Melón (1950 y 1977), Arthur Davies (1956 y 1976), Hugo O'Donnell (1992) y Ricardo Cerezo (1987, 1993 y 1994), por citar solamente a los más destacados, han escudriñado la carta de Juan de la Cosa desde muy diversos ángulos: los contenidos geográficos, la toponimia, la fecha precisa de su realización, la iconografía, etc. Tras este prolongado esfuerzo erudito parecía difícil poder decir algo realmente nuevo. Fernando Silió, autor del más reciente análisis del mapamundi de Juan de la Cosa, lo consigue aplicando una nueva metodología de estudio: la explotación métrica de precisión realizada a partir de una copia a escala de la carta, obtenida por sistemas informáticos de captura y procesamiento de la información gráfica.

El trabajo cartométrico de Silió ha puesto de relieve dos características no percibidas con anterioridad. Primero, la transformación de la escala general de la carta en otra escala secundaria, que resulta de la aplicación de la función trigonométrica del coseno en función de la latitud. Segundo, el empleo de dos modelos de proyección distintos, que el autor interpreta como una consecuencia de la soldadura de trabajos anteriores realizada por Juan de la Cosa. Este proceso de yuxtaposición sería la clave para explicar la transformación de la tradicional carta arrumbada en un moderno mapamundi.

El libro de Silió, muy bien ilustrado y escrito con pulcritud, constituye una valiosa aportación al conocimiento de la cartografía náutica renacentista. Ofrece también un renovador enfoque para el estudio de la cartografía histórica.

L.U. ■





A. Proceso de digitalización de la carta mediante estación AO.
B. Visualización del conjunto de la carta en pantalla.
C. El continente asiático se completa con datos de la tradición y leyendas judeo-cristianas (los Reyes de Oriente), Goy y Magog). Los perfiles derivan de Ptolomeo, si bien ligeramente modificados.

PUBLICACIONES RECIBIDAS

● **ASTRONOMÍA, Nº 128/129**
«M1 El cangrejo se mueve», editada por el Grupo Sirius, Madrid, julio/agosto, 1996 (825 ptas.).

● **EL MÉDICO, Nº 608**
«La reestructuración del Ministerio de Sanidad», edita Saned, Madrid, 24 de mayo, 1996 (350 ptas.).

● **CORDIS FOCUS, Nº 65**
«Actions for persons with alzheimer's disease», Comunity Research and Development Service, edita la Comunidad Europea (gratuita).

● **ECOLOGÍA, Nº 24-25**
«Una semana a bordo con Greenpeace», edita Maj Comunicación, Madrid, julio/agosto, 1996 (400 ptas.).

● **L'HISTOIRE, Nº 201**
«L'explosion des nationalisme», número especial, edita la Société d'Editions Scientifiques, París, julio/agosto, 1996 (40.00 F).

● **RTD INFO**
«Unravelling the Mysteries of the Yest Genome», Science Research Development. Publica la Comisión Europea (gratuita).

● **CAUCE 2000, Nº 74**
«Vía rápida del Salnés en Pontevedra», edita el Colegio de ingenieros de caminos, canales y puertos, Madrid, marzo-abril, 1996 (750 ptas.).

● **EFICIÈNCIA ENERGÈTICA, Nº 136**
«Conducte solar per a enllumenant i ventilació», edita la Generalitat de Catalunya, enero/marzo, Barcelona (gratuita).

● **REVISTA DE LA SOCIEDAD NUCLEAR ESPAÑOLA, Nº 153**
«100 años de radiactividad», edita Senda Editorial, Madrid, mayo, 1996 (1.400 ptas.).

● **PRODUCTRÓNICA, Nº 106**
«Relés de estado sólido», edita Boixareu Editores, Barcelona, junio, 1996 (gratuita).

● **REDES LAN, Nº 93**
«Cable: un negocio plagado de oportunidades», edita BPE (Business Publications España), junio, 1996 (800 ptas.).

● **WARMER BULLETIN, Nº 49**
«Caracterización de residuos», revista de la World Resource Foundation edición española, mayo, 1996 (venta por suscripción).

● **CIENCIA DE HOY**
José A. Lozano Teruel, edita la Universidad de Murcia, 1995 (1.500 ptas.).

● **ENSEÑANZAS DE LAS CIENCIAS, Nº 14**
«Una investigación sobre los esquemas conceptuales del continuo», revista de investigación y experiencias didácticas, edita el ICE, Universidad Autónoma de Barcelona, marzo, 1996 (venta por suscripción).

● **UNE, Nº 97**
«Cumbre de Aseguramiento de la Calidad en las empresas vascas», mayo, 1996 (1.100 ptas.).

● **SCIENCE, Nº 272**
«Eye on the Early Universe», edita la American Association for the Advancement of Science, Danbury, EEUU, 7 de junio de 1996 ($ 7.00).

AGENDA

■ Self-Nonself Discrimination: Molecular Basis.
B. Arnold (Heidelberg)- Lenggries. Alemania.
Para más información:
Dr. J.Hendekovic. European Science Foundation. 1 quai Lezay-Marnésia. 67080 Strasbourg Cedex. Francia.
Tel. (33) 88 76 71 35.
Fax (33) 88 36 69 87.
Correo electrónico: euresco@esf.org
WWW server: htt:\\www. esf.org
Del 11-15 de octubre

■ Immunology of Infections: Oral and other Mucosal Vaccines.
J. Holmgren (Göteborg)-Gines. Francia.
Para más información:
Dr. J.Hendekovic. European Science Foundation. 1 quai Lezay-Marnésia. 67080 Strasbourg Cedex. Francia.
Tel. (33) 88 76 71 35.
Fax (33) 88 36 69 87.
Correo electrónico: euresco@esf.org
WWW server: htt:\\www. esf.org
Del 11-16 octubre

■ Expotrónica, Salón Internacional de equipos y Componentes Electrónicos.
Para más información: Fira de Barcelona. Avda. Reina Mª Cristina s/n. 08004 Barcelona.
Tel. (93) 423 31 01.
Fax (93) 325 52 80.
Del 30 septiembre- 4 octubre.

■ Seminario avanzado sobre «Control de calidad del pescado y de los productos de la pesca.
Para más información: Centro internacional de altos estudios agronómicos mediterráneos. Apdo. de Correos 202. 50080 Zaragoza. Tel. (976) 57 60 13.
Télex (976) 58 67 72 IAMZ E.
Fax (976) 57 63 77.
Correo electrónico: iamz@ciheam.mizar.csic.es
Del 7-11 octubre.

■ Curso sobre modelización numérica de problemas dinámicos en geomateriales.
Para más información: Centro de Estudios y Experimentación de Obras públicas (CEDEX). Gabinete de Formación y Documentación. Alfonso XII 3. 28014 Madrid.
Tels. (91) 335 73 07/335 73 56.
Fax (91) 335 73 07.
Del 21-25 octubre.

■ Eurosurfas, Salón sobre el Tratamiento de superficies.
Para más información: Fira de Barcelona, Avda. Reina Mª Cristina s/n. 08004 Barcelona.
Tel. (93) 423 31 01.
Fax (93) 325 52 80.
20-25 octubre.

■ SYSTEMS 96, 15 Salón Internacional y Congreso de la Tecnología de Información y la Telecomunicación.
Para más información: GHM Gesellschaft für Handwerksausstellungen und - messen mbH. Theresienhöle 14. D-80339 München.
Tel. (49 89) 519 80.
Fax (49 89) 519 81 42.
Del 21-25 octubre.

■ Curso sobre patología geotécnica en obras hidráulicas y su tratamiento.
Para más información: Centro de Estudios y Experimentación de Obras públicas (CEDEX). Gabinete de Formación y Documentación. Alfonso XII 3. 28014 Madrid.
Tels. (91) 335 73 07/335 73 56.
Fax (91) 335 73 07.
Del 21-25 octubre.

■ Molecular Pathogenesis of Infectious Diseases: Respiratory Tract Infections.
C. Svanborg (Lund)-Obernai. Francia.
Para más información:
Dr. J.Hendekovic, European Science Foundation. 1 quai Lezay-Marnésia. 67080 Strasbourg Cedex. Francia.
Tel. (33) 88 76 71 35.
Fax (33) 88 36 69 87.
Correo electrónico: euresco@esf.org
WWW server: htt:\\www. esf.org
Del 8-12 noviembre.

■ Curso avanzado sobre «Establecimiento y gestión de empresas acuícolas.
Para más información: Centro internacional de altos estudios agronómicos mediterráneos. Apdo. de Correos 202. 50080 Zaragoza. Tel. (976) 57 60 13.
Télex (976) 58 67 72 IAMZ E.
Fax (976) 57 63 77.
Correo electrónico: iamz@ciheam.mizar.csic.es
Del 11-15 noviembre.

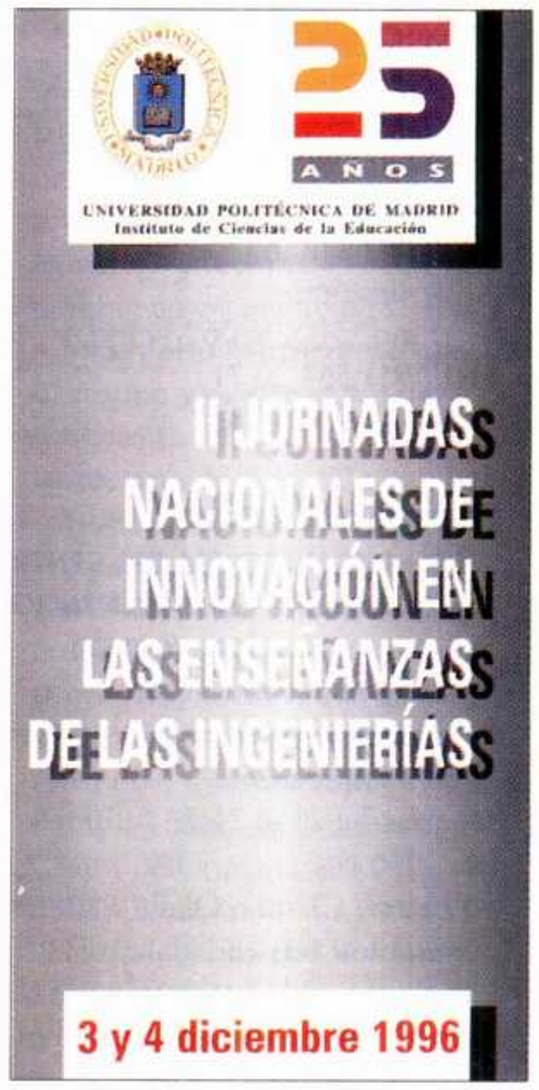
■ Curso avanzado sobre«Econometric modelling of agricultural markets».
Para más información: Centro internacional de altos estudios agronómicos mediterráneos. Apdo. de Correos 202. 50080 Zaragoza. Tel. (976) 57 60 13.
Télex (976) 58 67 72 IAMZ E.
Fax (976) 57 63 77.
Del 11- noviembre.

■ Curso sobre tratamiento de aguas residuales y explotación de estaciones depuradoras.
Para más información: Centro de Estudios y Experimentación de Obras públicas (CEDEX). Gabinete de Formación y Documentación. Alfonso XII 3. 28014 Madrid.
Tels. (91) 335 73 07/335 73 56.
Fax (91) 335 73 07.
18-29 noviembre.

■ VI Congreso Iberoamericano de residuos sólidos.
Para más información: IFEMA, Parque Ferial Juan Carlos I. Apdo. de Correos 67067. 28067 Madrid. Tel. (91)722 50 90.
Fax (91) 722 57 93.
Del 19-21 noviembre.

■ I Semana Internacional del Urbanismo y del Medio Ambiente.
Para más información: Feria de Madrid. Parque Ferial Juan Carlos I. Apdo. de Correos 67067. 28067 Madrid. Tel. (91) 722 50 90.
Fax (91) 722 57 93.
19-22 noviembre.

■ III Congreso Nacional del Medio Ambiente.
Para más información: Organiza el Colegio Oficial de Físicos. Alonso Martínez 6, 6º B. 28004 Madrid. Tel. (91) 308 55 39.
Del 25-29 noviembre, 1996.



■ II Jornadas nacionales de innovación en las enseñanzas de las ingenierías.
Para más información:
Universidad Politécnica de Madrid. (ICE) Instituto de Ciencias de la Educación. Ciudad Universitaria. 28040 Madrid.
Tels. (91) 549 04 55/08 53.
Fax (91) 336 68 12.
Del 3-4 diciembre.

CONVOCATORIAS Y BECAS

SECRETARÍA DE ESTADO DE UNIVERSIDADES E INVESTIGACIÓN

• **Ayudas del Programa de Cooperación Franco-Español en Ciencias Sociales y Humanas.**
Resolución del 9 de febrero (BOE n.º 47, de 23 de febrero de 1996), por la que se establece las bases para solicitar ayudas económicas en el marco del Programa de Cooperación Franco-Español en Ciencias Sociales y Humanas, entre el Centre National de la Recherche Scientifique y la dirección general de Investigación Científica y Enseñanza Superior del Ministerio de Educación y Ciencia para 1996.
Plazo: hasta el 15 de septiembre de 1996.

• **Ayudas para proyectos relacionados con las acciones de la Agencia Española de Cooperación Internacional.**
Convocatoria para 1996 de ayudas de carácter singular de iniciativa particular para la financiación de proyectos y actividades de cooperación, promoción y difusión, intercambios culturales, técnicos, científicos, profesionales o asistenciales relacionados con los programas, proyectos y acciones de cooperación de la Agencia Española de Cooperación Internacional en países de desarrollo del ámbito de competencia de la misma.
Plazo: hasta el 15 de diciembre de 1996 para la presentación de propuestas.
Para más información:
Servicio de Acciones Complementarias de la Investigación
Serrano 150. 28006 Madrid
Tel. (91) 564 20 71.
Fax (91) 562 57 82.

CURSOS DE LA ESCUELA DE FORMACIÓN TÉCNICA DEL CENTRO DE ESTUDIOS Y EXPERIMENTACIÓN DE OBRAS PÚBLICAS (CEDEX)

• **Curso sobre patología geotécnica en obras hidráulicas y su tratamiento.**
Fecha: del 21 al 25 de octubre de 1996.
Director: Claudio Olalla Marañón.
Contenido básico: analizará diversos problemas patológicos, desde el punto de vista geotécnico, en relación con el diseño de presas de tierra (problemas en núcleos, en los sistemas de impermeabilización, etcétera), con túneles hidráulicos (maquinaria de excavación, materiales expansivos, etcétera), con canales en suelos inestables, etcétera.

• **Curso sobre tratamiento de aguas residuales y explotación de estaciones depuradoras.**
Fecha: del 18 al 29 de noviembre de 1996.
Directores: Ángel Cajigas, Adolfo Gallardo y Gerardo Batanero.
Coordinadores: Enrique Ortega y Pedro Catalinas.
Contenido básico: aspectos generales de la depuración de las aguas; normativa comunitaria española. Pretratamientos. Tratamientos primarios; tratamientos físico-químicos. Tratamientos biológicos; diferentes sistemas de aireación. Tratamientos terciarios; eliminación de nutrientes. Estabilización y digestión de fangos. Deshidratación. Eliminación final de fangos; incineración. Reutilización de efluentes depurados. Tecnologías de bajo coste; aplicación a pequeños municipios. Criterios de selección y diseño de una EDAR. Explotación de una EDAR; problemas de funcionamiento, aspectos económicos y seguridad en las instalaciones. Vertido de efluentes al mar; emisarios submarinos; visitas técnicas.

• **IV Curso sobre impermeabilización en ingeniería civil.**
Fecha: una semana durante el cuarto trimestre de 1996.
Director: Manuel Blanco Fernández.
Contenido básico: materiales sintéticos y bituminosos; betunes modificados mediante polímeros; naturaleza, clasificación, normas o aplicaciones de los geotextiles; documentos de idoneidad técnica y normativa UNE y CEN; la impermeabilización en carreteras, túneles y tableros de puentes; impermeabilización de vertederos; balsas para residuos industriales y depuradoras; el Plan Hidrológico Nacional; gestión y explotación de embalses; seguimiento de materiales sintéticos para embalses.

• **Curso sobre formación de técnicos mecánicos de señales marítimas** de la Red Española de Medida y Registro de Oleajes (REMRO).
Fecha: tres días en el cuarto trimestre de 1996.
Directora: Mercedes Martínez Clemente.
Contenido básico: la Red Española de Medida y Registro de Oleajes; sistema Datawell de medida de oleaje escalar; equipamiento de la estación receptora; adecuación y proceso de la señal de oleaje; el sistema Vag Loc de posicionamiento por satélite; mantenimiento rutinario de boyas y equipos de la estación receptora; detección de averías; calibración de boyas; análisis de datos; sesiones prácticas y sustitución de equipos y módulos.

• **Curso sobre áridos para carreteras y puentes.**
Fecha: una semana durante el cuarto trimestre de 1996.
Directores: Sagrario Esteras González y Nicanor Prendes Rubiera.
Contenido básico: ensayos tradicionales; nuevas técnicas; problemas específicos: contenido en sulfatos, reacción álcali-árido, etcétera. Empleo de áridos para carreteras; normativa española y europea. Empleo de áridos para puentes de hormigón; normativa española y europea. Empleo de áridos no convencionales: artificiales y reciclados estériles de mina; experiencia española. Control de calidad. Las canteras y graveras, problemas actuales; consideraciones de carácter medioambiental.

• **Jornadas sobre índices biológicos.**
Fecha: dos días de octubre de 1996.
Coordinadores: Juan Avilés García, Manuel Toro Velasco y Narcís Prats Fornells.
Contenido básico: se pretende discutir la propuesta de directiva de calidad ecológica y se hará una revisión de los métodos utilizados a escala nacional; también se expondrá por distintos autores extranjeros las últimas tendencias sobre el tema.
Para más información:
Ministerio de Obras Públicas, Transportes y Medio Ambiente.
Alfonso XII 3. 28014 Madrid.
Tels. (91) 335 73 07/335 73 56.
Fax (91) 335 73 14.

INSTITUTO DE ESTUDIOS DE LA ENERGÍA (CIEMAT)

• **La biomasa: fuente de energía y productos para la agricultura y la industria**
Director: Dr. Juan E. Carrasco, jefe de la Unidad Operativa de Biomasa del Instituto de Energías Renovables (Ciemat).
Coordinadores: Dra. Pilar Mazón (IER-Ciemat), Eloy González (Ceder-Ciemat) y Ana Calver (IEE-Ciemat).
Contenido: la biomasa como fuente de energía y productos no alimentarios, situación actual y perspectivas; fuentes y tipos de biomasa, biomasa residual y cultivos de biomasa no convencionales; tecnologías de transformación de la biomasa para usos no alimentarios, transformaciones físicas, biológicas, químicas y termoquímicas de la biomasa; principales mercados actuales y a corto plazo para la biomasa, producción de calor y electricidad y biocombustibles líquidos; principales líneas y programas de investigación, desarrollo y demostración en torno a la producción y aprovechamiento de la biomasa; biomasa y desarrollo rural, y biomasa y medio ambiente.
Fechas: del 16 al 27 de septiembre de 1996, de 9 a 13.30 y de 15.30 a 17.30.
Lugar: Escuela de Capacitación y Experiencia Agrarias.
La Dehesa s/n. Almazán (Soria)
Cuota de inscripción: 45.000 pesetas, reducida a 20.000 para un número limitado de estudiantes y recién graduados; los solicitantes de la cuota reducida deberán adjuntar currículum a su inscripción.
Alojamiento: estará disponible la residencia del centro, al precio de 800 pesetas alojamiento/día.

• **Bombas de calor y gestión de energía: tecnología y aplicaciones.**
Fechas: del 2 al 6 de septiembre.
Lugar: Tarragona.

• **Medida de radiactividad en muestras ambientales.**
Fechas: del 9 al 20 de septiembre.
Lugar: Edificio 16.

• **Protección radiológica para dirigir instalaciones de rayos X con fines diagnósticos.**
Fechas: del 23 al 27 de septiembre.
Lugar: Edificio 12.

• **Qualification of operation personnel.**
Fechas: del 23 de septiembre al 25 de octubre.
Lugar: Aula 150.

• **Supervisores de II.RR.**
Fechas: del 30 de septiembre al 25 de octubre.
Lugar: Edificio 16.

• **Técnicas de caracterización, tratamiento y recuperación de suelos.**
Fechas: del 2 al 4 de octubre.
Lugar: Sala B.

• **Medida de radionucleidos por espectrometría gamma.**
Fechas: del 14 al 17 de octubre.
Lugar: Edificio 12.

• **Energía solar en la edificación.**
Fechas: del 15 al 18 de octubre.
Lugar: Sala B.

• **Tecnología de partículas en procesos industriales y su**

influencia medioambiental.
Fechas: del 21 al 25 de octubre.
Lugar: Sala B.

- **Integración de las energías renovables en la planificación energética. Sistemas de información geográfica.**

Fechas: mes de noviembre.

- **Radioquímica básica.**

Fechas: del 4 al 8 de noviembre.
Lugar: Edificio 16.

- **Protección radiológica para la operación de instalaciones de rayos X con fines diagnósticos.**

Fechas: del 4 al 8 de noviembre.
Lugar: Edificio 12.

- **Principios de conversión de energía eólica.**

Fechas: del 4 al 15 de noviembre.
Lugar: Tenerife.

- **Sistemas de conversión energética de alta eficacia y bajo impacto ambiental.**

Fechas: del 11 al 14 de noviembre.
Lugar: Sala B.

- **Operadores de instalaciones de rayos X (G. Civil).**

Fechas: del 18 al 22 de noviembre.
Lugar: Edificio 16.

- **Garantía de calidad y control de calidades en química analítica.**

Fechas: del 25 al 29 de noviembre.
Lugar: Sala B.
Para más información:
Instituto de Estudios de la Energía (Ciemat).
Avda. Complutense 22.
28040 Madrid.
Tel. (91) 346 63 23.
Fax (91) 346 64 33.
Correo electrónico:
claver@ciemat.es

- **XV SIMPOSIO IBEROAMERICANO DE CATÁLISIS**

Córdoba (Argentina), del 16 al 20 de septiembre de 1996.
Para más información:
Sarmiento 440, 3º.
1347 Buenos Aires.
Fax (54-1) 394 84 28.

COLEGIO OFICIAL DE BIÓLOGOS DE EUSKADI

- **Curso de dirección y gestión de espacios naturales protegidos.**

Contenido: conceptos básicos, necesidad de la protección de espacios naturales; marco jurídico de las áreas protegidas; los espacios naturales protegidos y la ordenación del territorio, la articulación de los espacios naturales protegidos y el resto del territorio; los planes de ordenación de los recursos naturales como instrumento de gestión de los recursos naturales y la actividad pública; los planes rectores de uso y gestión como instrumento de gestión de los recursos naturales y la actividad pública; las relaciones de los agentes implicados; funciones en la gestión de un área protegida; la gestión económica; la gestión administrativa; la gestión del medio natural; la gestión de los recursos culturales y socioeconómicos; las infraestructuras e instalaciones de los espacios naturales protegidos; planes de seguimiento e indicadores; uso público de espacios naturales protegidos, gestión e influencia del ocio; la conservación de la naturaleza en la CAPV, Red de Espacios Naturales Protegidos de la CAPV, directiva de Hábitats y Red Natura 2000; situación actual de los espacios naturales protegidos en el Estado, en el País Vasco y en Navarra, y perspectivas futuras.
Fechas: del 7 al 23 de octubre, de 16 a 20 horas (52 horas, cinco créditos, considerado curso de posgrado).
Lugar: Facultad de Ciencias del campus de Leioa de la Universidad del País Vasco.
Cuota: 25.000 pesetas para los colegiados; 40.000, para los no colegiados.
Para más información:
Colegio Oficial de Biólogos.
Delegación de Euskadi.
Licenciado Poza 31, 5º,
departamento 4. 48011 Bilbao.
Tel. (94) 427 62 51.
Fax (94) 427 67 29.

INSTITUT CATALÀ DE TECNOLOGIA
PROGRAMA MASTER/POSGRADO

- **Gestión de la calidad.**

Duración y fechas: 210 horas, de octubre de 1996 a junio de 1997.

- **Ingeniería y gestión ambiental.**

Duración y fechas: 462 horas; a tiempo completo (15 horas a la semana) se realiza en un curso académico, de octubre de 1996 a junio de 1997; a tiempo parcial (primer año, 9 horas a la semana; segundo año, 6 horas a la semana) tiene una duración de dos cursos, de octubre de 1996 a junio de 1998.

- **Auditoría de la informática.**

Duración y fechas: 126 horas, de octubre de 1996 a abril de 1997.

- **Telemática: tecnología y sistemas.**

Duración y fechas: 174 horas, de octubre de 1996 a junio de 1997.

- **Dirección y gestión de las telecomunicaciones.**

Duración y fechas: 150 horas, de octubre de 1996 a junio de 1997.

- **Dirección de la informática.**

Duración y fechas: 125 horas, de noviembre de 1996 a mayo de 1997.

- **Producción e ingeniería integrada por ordenador.**

Duración y fechas: 600 horas, de noviembre de 1996 a junio de 1997.

- **Producción automatizada y robótica.**

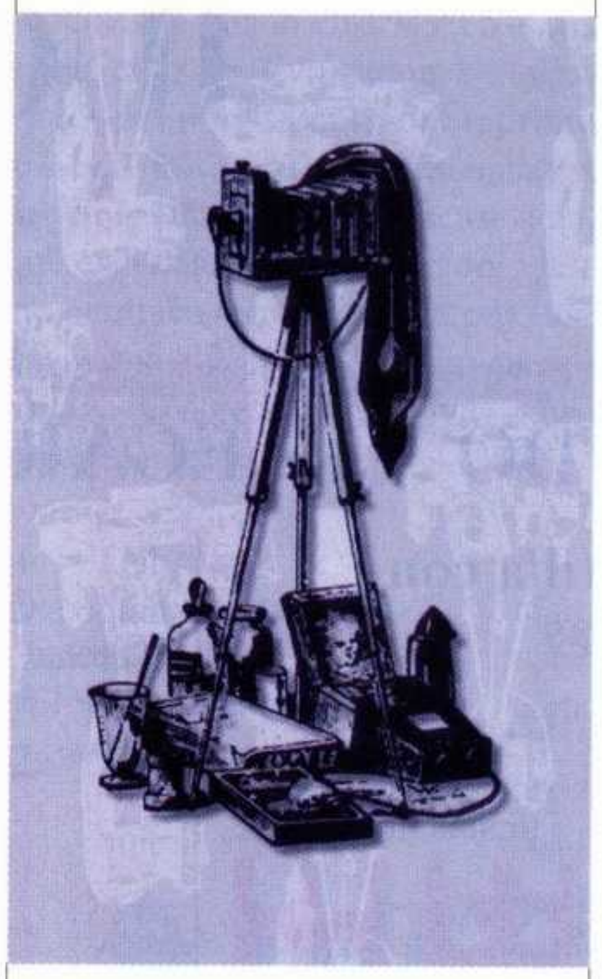
Duración y fechas: 450 horas, de noviembre de 1996 a junio de 1997.

- **Fabricación automatizada.**

Duración y fechas: 180 horas, de enero a junio de 1997.

- **Ingeniería concurrente.**

Duración y fechas: 180 horas, de enero a mayo de 1997.



PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN FUNCIONAL

- **Dirección de proyectos.**

Duración y fechas: 64 horas, de octubre a diciembre de 1996.

- **Cómo y dónde encontrar la información ambiental.**

Duración y fechas: 48 horas, de octubre a diciembre de 1996.

- **Gestión de los residuos industriales.**

Duración y fechas: 45 horas, de noviembre a diciembre de 1996.

- **Gestión de estaciones depuradoras de aguas residuales.**

Duración y fechas: 120 horas, de noviembre de 1996 a marzo de 1997.

- **Gestión del medio ambiente, auditoría y evaluación del impacto ambiental.**

Duración y fechas: 63 horas, de noviembre a diciembre de 1996.

- **Curso avanzado de seguridad eléctrica.**

Duración y fechas: 60 horas, de octubre a diciembre de 1996.

- **Seguridad industrial.**

Duración y fechas: 60 horas, de octubre a diciembre de 1996.

- **Seguridad hospitalaria.**

Duración y fechas: 65 horas, de octubre a diciembre de 1996.

- **Gerencia de riesgo.**

Duración y fechas: 45 horas, de octubre a diciembre de 1996.

- **Mantenimiento productivo total.**

Duración y fechas: 39 horas, de noviembre a diciembre de 1996.

- **Ingeniería de sistemas distribuidos cliente-servidor.**

Duración y fechas: 120 horas, de noviembre de 1996 a mayo de 1997.

- **Diseño de aplicaciones informáticas.**

Duración y fechas: 96 horas, de noviembre de 1996 a mayo de 1997.

- **Redes locales.**

Duración y fechas: 90 horas, de octubre de 1996 a febrero de 1997.

- **Redes Netware.**

Duración y fechas: 54 horas, de octubre de 1996 a enero de 1997.

- **Gestión de proyectos informáticos.**

Duración y fechas: 54 horas, de octubre a diciembre de 1996.

- **Herramientas ofimáticas para la gestión.**

Duración y fechas: 48 horas, de octubre a diciembre de 1996.

- **Programación en Visual Basic.**

Duración y fechas: 42 horas, de octubre a diciembre de 1996.

- **Experto en Windows NT.**

Duración y fechas: 54 horas, de noviembre de 1996 a febrero de 1997.

- **Creación y desarrollo de webs.**

Duración y fechas: 45 horas, de octubre a diciembre de 1996.

- **Aspectos normativos en telecomunicaciones.**

Duración y fechas: 27 horas, de noviembre a diciembre de 1996.

- **Aseguramiento de la calidad en el desarrollo de software.**

Duración y fechas: 70 horas, de septiembre a noviembre de 1996.

- **Gestión y control de proyectos multimedia.**

Duración y fechas: 69 horas, de octubre a noviembre de 1996.

- **Tratamiento de imagen y sonido digital.**

Duración y fechas: 45 horas, de octubre a noviembre de 1996.

- **Desarrollo de interactivos multimedia.**

Duración y fechas: 60 horas, de octubre a noviembre de 1996.

- **Implantación de tecnología SIG.**

Duración y fechas: 45 horas, de octubre a noviembre de 1996.

- **Ingeniería concurrente aplicada al diseño y construcción de máquinas.**

Duración y fechas: 90 horas, de octubre de 1996 a enero de 1997.

- **Control por ordenador de procesos automáticos en la industria.**

Duración y fechas: 90 horas, de octubre a diciembre de 1996.
Para más información:
Institut Català de Tecnologia.
Ciutat de Granada 131.
08018 Barcelona.
Tel. (93) 485 85 85.
Fax (93) 485 85 88.
Internet: http://www.ictnet.es
Correo electrónico:
formacio@ictnet.es
Información exclusiva de los cursos CIM:
Centre de Tecnologies de la Producció. Centre CIM ICT-UPC.
Adolf Florença s/n.
Campus UPC. 08028 Barcelona.
Tel. (93) 401 71 71.
Fax (93) 401 71 70.
Internet: http://www.cim.upc.es
Correo electrónico:
centrecim@centrecim.upc.es

BUSCAR JUGAR ENCONTRAR

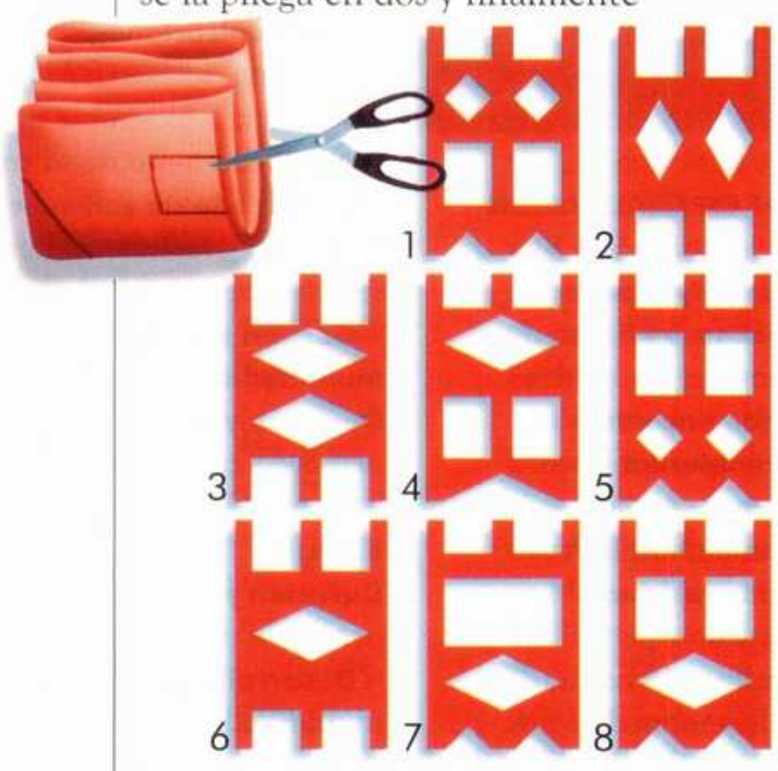
Elisabeth Busser
y Gilles Cohen

JUGANDO A PLEGAR

1

A Puntilla con tijeras

Se dobla en forma de «acordeón» una hoja de papel rectangular; luego se la pliega en dos y finalmente



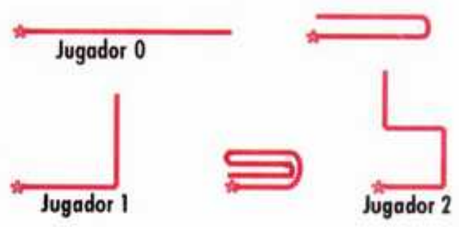
en tres en el otro sentido. Con unas tijeras, se corta la hoja plegada siguiendo la línea de puntos.

Una vez desplegada la hoja, ¿cuál de estas ocho siluetas se obtiene?

B La semana del dragón

Coged una tira larga de papel, que representará el día 0 del dragón. Plegadla en dos, por ejemplo doblando la mitad derecha sobre la mitad izquierda. Abriendo el pliegue en ángulo recto, se obtiene el dragón en el día 1. Pero... ¡no la abráis todavía! Volved a plegarla en dos doblando la derecha sobre la izquierda. Abriendo todos los pliegues, se obtiene una línea quebrada de $2^2 = 4$ lados. Es el día 2 del dragón. Continuad...

¿Sabríais dibujar el dragón en el día 7?



C El regreso del dragón

Tratemos de ir más lejos, mucho más lejos... Inventemos a tal fin un código: 0 para los pliegues de tipo «valle» (curva a la izquierda cuando se recorre la curva desde el punto de partida) y 1 para los pliegues de tipo «montaña» (curva a la derecha). El día n ($n \geqslant 1$)se representa entonces mediante una palabra de $2^n - 1$ «letras» 0 o 1: el día 1 es el 0, el día 2 es el 001, el 3 es el 0010011, etc. Todo ello, leído de izquierda a derecha, forma una sucesión de letras $u(0) = 0$, $u(1) = 0$, $u(2) = 1$, $u(3) = 0$, $u(4) = 0$, $u(5) = 1$, $u(6) = 1$... Curiosamente, esta sucesión constituye una ilustración de uno de los campos punteros de la teoría de números, la teoría de autómatas finitos.

¿Sabríais calcular u(1999)? Mejor aún, ¿sabríais caracterizar esta sucesión, llamada de recurrencia, mediante una relación que dé el valor de u(n) en función de los valores de los términos precedentes?

D Por un dólar de más

De regreso de Estados Unidos, no cambiéis el último dólar antes de haber hecho la pequeña manipulación siguiente. Si no disponéis de dólares, podréis hacerlo con un rectángulo de papel de idénticas dimensiones que el billete verde (15,6 × 6,6 cm), pero ¡es menos divertido!

– Plegadlo en dos en el sentido de la longitud, de manera que quede marcado su eje mediano; luego, plegad el ángulo inferior izquierdo de manera que vaya a parar a dicho eje.

– Plegad el ángulo superior izquierdo

– Plegad el ángulo superior derecho.

– Marcad el pliegue del borde inferior.

– Desplegad... y reconstruid un tetraedro.

¿Podéis demostrar que es un tetraedro regular?

¿Es posible obtener un tetraedro regular con rectángulos de 17,2 × 8,5 cm, de 16,1 × 8,5 cm, de 12,3 × 8 cm y, por último, de 6,5 × 3 cm?

2 LOS RELATOS DE YACOV PERELMAN

Yacov Isidorovich Perelman, nacido en 1882 en Bielostock, diplomado en 1909 en el instituto de Aguas y Bosques de San Petersburgo, descubrió muy pronto su fundamental vocación de divulgador. Dotado de un notable talento narrativo, apasionó a los lectores de la Unión Soviética y luego a los del mundo entero. Su primera obra, *La física recreativa*, tuvo un éxito sin precedentes: ¡13 ediciones en vida del autor! A la vez que desempeñaba su función de enseñante, colaboró en revistas de divulgación científica, de la que se convirtió rápidamente en redactor -jefe. Fue entonces más allá de la física y publicó *Recreaciones astronómicas*, así como obras que oscilaban entre la ficción y la ciencia: *Viajes interplanetarios*, *En cohete hacia las estrellas*, etc. Perelman, por lo demás, no ocultaba su admiración por Jules Verne, cuya obra escudriñó. Por último, y es lo que le lleva a esta rúbrica, Perelman publicó una colección de sabrosos relatos y rompecabezas matemáticos, siempre al alcance del gran público: «La matemática viva», «El álgebra recreativa».,«La geometría recreativa», etc. Murió en 1942, durante el bloqueo de Leningrado por las tropas alemanas.

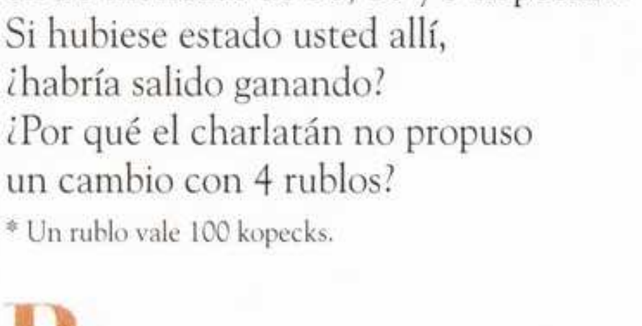
A ¡Cien rublos por cinco!

«Declaro ante testigos que pagaré
100 rublos a quien me dé 5 rublos
en forma de exactamente
20 monedas de 50, 20 y 5 kopecks*.
¡Cien rublos por cinco! ¡No se lo
piense!»
Profundo silencio. El público, sumido
en sus cálculos, no se manifiesta.
El charlatán prosigue:
«¡Ah! Ya veo. Creen que 5 rublos
es demasiado. Entonces voy a
rebajar dos rublos. Denme sólo
3 rublos por medio de 20 monedas
de 50, 20 y 5 kopecks
y ganarán la bonita suma de 100
rublos. Pero, ¡cuidado! ¡Hagan cola!»
La cola no es precisamente muy
larga. El público no corre a
aprovechar esta oferta excepcional.
«¡Bueno! Voy a hacer otra rebaja,
pero es mi última oferta. Doy 100
rublos por sólo 2 rublos
en 20 monedas de 50, 20 y 5 kopecks.»
Si hubiese estado usted allí,
¿habría salido ganando?
¿Por qué el charlatán no propuso
un cambio con 4 rublos?

* Un rublo vale 100 kopecks.

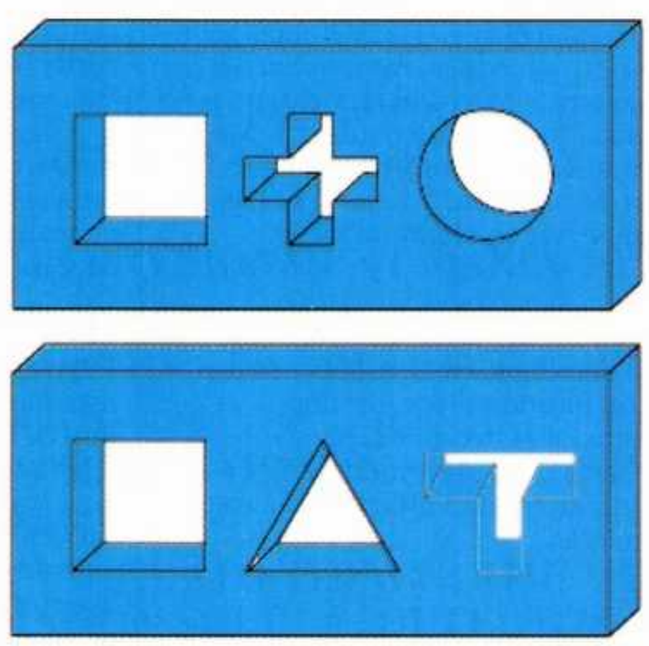
B El tapaagujeros

El rompecabecas siguiente es un clásico
de los juegos matemáticos.
Se le encuentra incluso en los
juegos de construcción para niños.
He aquí una plancha de madera
con tres aberturas, la primera
cuadrada, la segunda rectangular
y la tercera circular.



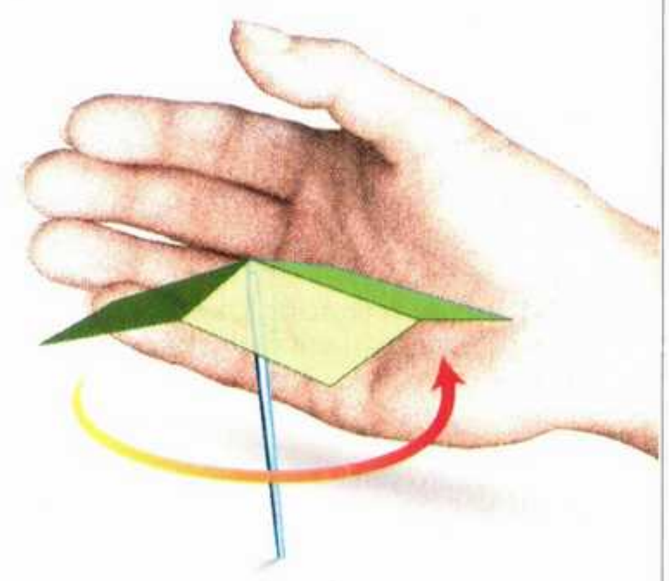
*Se trata de encontrar un «tapaagujeros»
que encaje en las tres aberturas,
es decir, que obstruya totalmente
las aberturas y pueda pasar a través
de ellas.*

He aquí una solución, presentada
en tres perspectivas, de frente,
de perfil y desde abajo:
¿Habéis comprendido?
*De ser así, hallad los «tapaagujeros»
de las dos planchas siguientes:*



C El misterio del molinete de papel

Una rúbrica dedicada a Perelman
quedaría incompleta sin una referencia
a la física. Pero, ¿cómo elegir entre
los cientos de curiosidades y
explicaciones luminosas planteadas
por este genio de la divulgación?
Perelman, en efecto, se
interesó por gran cantidad
de aventuras tan diversas como
insólitas ligadas a la física.
Nos explica incluso cómo es posible
agarrar una bala de revólver
con la mano, cómo saltar de un tren en
marcha, por qué el fuego es tan eficaz
como el agua... contra el fuego,
cómo distinguir un huevo crudo
de otro duro, etc.
He aquí una de estas crónicas,
elegida porque en ella interviene
un rectángulo de papel, que
primero se pliega y luego se
despliega. Atención, se trata
de papel de fumar; el fenómeno
es imposible si el papel es un poco
más pesado.
El hecho de haberlo doblado
a lo largo, y luego a lo ancho,
permite localizar, una vez
desplegado el rectángulo,
su centro de gravedad. Este centro
servirá para poner en equilibrio
el papel sobre la punta
de una aguja. El menor
soplo la hará girar. Hasta aquí,
nada misterioso.
Ahora, acercad la mano con
precaución, sin provocar
corrientes de aire. Ocurrirá
entonces una cosa muy extraña:
el papel se pondrá a girar



cada vez más deprisa. Retirad
la mano y el movimiento cesará.
Acercadla y volverá a girar.
***¿Se trata de un fenómeno paranormal,
que prueba que nuestro cuerpo
está dotado de facultades
sobrenaturales, o es un experimento
físicamente explicable?***

las soluciones en el próximo número

Exploration

Una experiencia interesante: bajo el nombre de «Explorations», este lugar (www.tc.cornell.edu/er96/science96/Explorations) trata de inventar el género «libro científico» sobre el Web. Vale más saber que está concebido para los surfistas acomodados, tanto desde el punto de vista de enlace (28.800 mínimo, un día en que el Net está de buen humor) como desde el del software de navegación (requiere Netscape 2,0 y hay que prever todos los accesorios habituales si se quieren aprovechar todos los formatos. De momento sólo se han realizado algunos capítulos dedicados a temas inconexos, que van de lo infinitamente pequeño a lo infinitamente grande.

Informaciones a la carta

La difusión de informaciones (generales, económicas, especializadas) sobre Web se ha convertido en una actividad normal. Desde hace poco es «de rigor» la «sobremedida». Un nuevo operador va más lejos al proponer el suministro automático y... gratuito. Esta última palabra indica inmediatamente un ingrediente esencial de la lógica económica sobre la que se apoya la publicidad. Modo de empleo: en primer lugar, procurarse el software «cliente» yendo a la dirección www.pointcast.com y seguir las instrucciones.
Este software irá a buscar automáticamente la información correspondiente a los intereses definidos por el usuario, cuando no trabaja. A su llegada, el boletín de información personal se presenta como un «economizador de pantalla» cuando el usuario deja de trabajar un cierto tiempo. De momento, todo esto es muy norteamericano... y debería ser imitado rápidamente.

Estación de servicio

Todavía está lejos el día en que será tan fácil servirse de un ordenador como de un automóvil. Pero es posible que se avance una etapa si este nuevo servicio mantiene sus promesas: «TuneUp.com» quiere convertirse en una estación de servicio en el que un «microcuidador» realizará regularmente su revisión mensual. Solamente en julio y en Estados Unidos, por 3,95 dólares al mes. Entre los argumentos de venta de este servicio figuran los virus. Como es sabido, la compra de un programa antivirus solo protege contra las variedades ya registradas.
«TuneUp.com» se vanagloria de actualizar cada mes el antivirus del abonado y de enviarle un correo electrónico para notificarle cualquier epidemia. El análisis preventivo de las anomalías en los discos duros también está en el menú. Otra pesadilla clásica de la microinformática que cuida «TuneUp», las innumerables «nuevas versiones» de programas utilitarios («drivers» de impresoras, por ejemplo) que es necesario instalar regularmente. Y al revés, se ha previsto la «desinstalación» de programas, es decir, la supresión de las docenas de ficheros que acompañan a ciertas aplicaciones. Esto se podrá hacer con www.tuneup.com.

Netscape ter

Una vez más, David Netscape ha logrado ganar una etapa de la carrera en el «navegador», mejor dicho, volviendo a adelantar a Goliat Microsoft. Netscape Navigator 3, que de momento se ha propuesto como versión «beta», es rico en nuevas modalidades de comunicación: telefonía, tres dimensiones, gráficos y sus mejoras... Java, el lenguaje que permite «animar» una página Web, se tiene en cuenta con más eficacia. La gran novedad es una forma sencilla de colaboración, a través del NET, que se basa en la edición compartida de documentos. Finalmente, se ha integrado una función de creación y edición de páginas Web (simples). ■

SOLUCIONES A LOS JUEGOS DEL NÚMERO 170

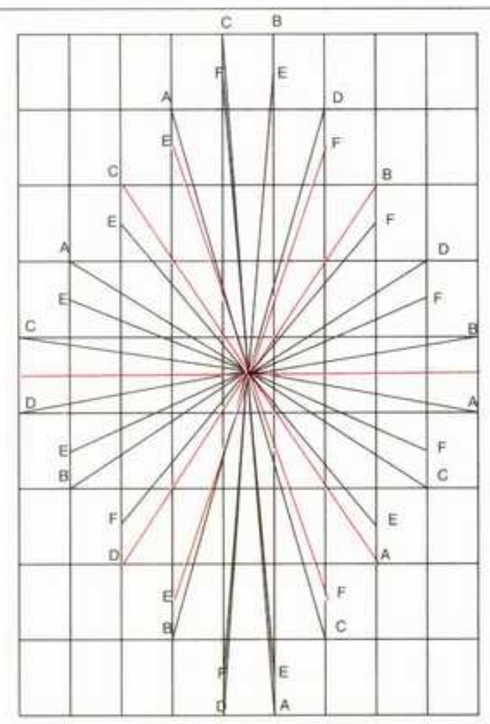
1A.
Llamemos D a la trayectoria de Dino Si. El extremo deberá chutar desde el contacto de D con el círculo tangente a D que pasa por los dos palos de la portería. La distancia buscada es de 19,82 m.

1B a.
He aquí lo que puede ocurrir durante los seis primeros puntos del juego:
• P456: Pedro gana en 4, 5 o 6 puntos
• M4: María gana el juego en blanco: probabilidad
$P(M4) = 0,7^4 = 24,01\ \%$
• M5: María gana el juego en 5 puntos:probabilidad
$P(M4) = 4 \times 0,7^4 \times 0,3 = 28,812\ \%$.
• M6: María gana el juego en 6 puntos: probabilidad
$P(M6) = 10 \times 0,7^4 \times 0,3^2 = 21,609\ \%$
• I: Hay igualdad: probabilidad
$P(I) = 18,522\ \%$
A partir de la posición I, las probabilidades después de dos nuevas jugadas son:
• M8 María gana: probabilidad:
$0,7^2 = 0,49$
• P8 Pedro gana: probabilidad
$0,3^2 = 0,09$
• I: nueva igualdad, con la probabilidad restante, es decir, 0,42.
Llamemos P(M/I) a la probabilidad de que María gane a partir de la igualdad.
Se cumple:
$P(M/I) = 0,49 + 0,42 \times (P(M/I))$;
es decir,
$P(M/I) = 84,483\ \%$
Finalmente, la probabilidad de que María gane el juego es
$P(M4) + P(M5) + P(M6) + P(I) \times \times P(M/I) = 90,08\ \%$.

1B b.
Los cuatro servicios perdidos en el primer set no puede estar distribuidos 2-2 (la diferencia entre los jugadores sería menor) ni 4-0 (la diferencia sería superior). Queda la distribución 3-1. Por lo tanto, María, al servicio, ha ganado 3 juegos y ha perdido 1. María sólo ha servido 4 veces, por lo que Pedro lo ha hecho 5 veces. Es él, pues, quien servía en el último juego.

1C.
El número de partidos es simplemente igual al número de partidos perdidos por un jugador: 2 por jugador eliminado; es decir, 282, pues Bernardo queda imbatido. Los organizadores han utilizado 282 cajas de pelotas.

1D.



El problema se resuelve «desplegando» los trayectos por simetría alrededor de los lados de la mesa de billar. Para *n* bandas, se trata entonces de encontrar todos los trayectos rectilíneos que unen el centro con uno de los puntos y que cortan *n* veces una arista de la malla. *A priori*, pues, hay $8n + 6$. Pero hay que descartar varios (en rojo en nuestro dibujo) porque el trayecto es tal que la bola cae en un agujero antes de realizarse *n* bandas. En el caso de 4 bandas, quedan 28 soluciones.

1E.
Supongamos que cada uno de los jugadores juega 6 partidos contra cada uno de los demás. Catalina consigue dos victorias contra Alejandro y es vencida por él una vez, mientras que sus otros 9 partidos arrojan un empate. Balance: 13 puntos y sólo 2 victorias. Alejandro gana, además de su partido con Catalina, 3 partidos contra el tercer jugador Bernardo, el cual le vence en las otras tres confrontaciones. Total para Alejandro: 4 victorias y sólo 11 puntos. Alejandro ocupa el último lugar, pues Bernardo (con 3 victorias y 6 empates) logra la segunda plaza con 12 puntos.
Nota: con el nuevo reglamento de fútbol, los tres jugadores habrían terminado empatados con 15 puntos.

1F.
El total de los puntos obtenidos es igual a 75. Sin contar al alemán, quedan 51 puntos. Ahora bien, $11 + 12 + 13 + 14 = 50$, por lo que las puntuaciones están de forma obligatoria en el orden 24, 15, 13, 12 y 11. Conocemos todos los resultados del alemán (primero en todas las pruebas salvo en tiro, donde es segundo) y del español (primero en natación, tercero en tiro, y, por tanto, último en las demás pruebas), así como del canadiense, cuya regularidad debe corresponder al tercer puesto para poder ser tercero en la general. El canadiense, tercero en todas las demás pruebas, debe ser el último en tiro (para lograr 13 puntos). Todavía no hemos atribuido un último resultado impar: la última plaza en natación, que debe corresponder al titular del número de impar de puntos, el belga. Por lo tanto, el danés es cuarto en natación.

2A.
A partir del lanzamiento 25, la probabilidad de sacar un doble seis es mayor que un medio.
$(35/36)^{25} = 0,4944... < 0,5$.

Post-scriptum al número 168
• En el problema «Las malas vecinas» quedaba planteada una cuestión abierta: *¿es posible disponer las 19 obreras de tal modo que los números de dos vecinas difieran al menos en 6 unidades?*
Un lector nos ha respondido que no, justificando su respuesta con el estudio de los subconjuntos de 6 celdas sin celdas contiguas (SE6). Las obreras de 1 a 6, de 7 a 12 y de 14 a 19 ocupan 3 SE6 disjuntos. Existen 55 SE6, pero sólo 7 maneras de colocar 3 SE6 disjuntos. En cada caso, la última casilla, la de la obrera 13, está en contacto con una obrera cuyo número está comprendido entre 7 y 19, de donde la imposibilidad.

• A propósito del problema «Diferencias en triángulo», otro lector nos pregunta si la respuesta es posible sin programación. La respuesta es que sí. La deducción pura permite obtener una solución *a mano* pero esta última es demasiado larga para poder exponerla aquí.

Para una información adicional

MUNDO CIENTÍFICO

CINDOC (CSIC)

• El Instituto de Información y Documentación en Ciencia y Tecnología (CINDOC) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y **Mundo Científico** ofrece a los lectores interesados información bibliográfica complementaria de determinados artículos publicados en el número de **Mundo Científico.**

• Estas bibliografías (sólo en inglés) se obtienen mediante la exploración de las bases de datos bibliográficas adecuadas accesibles desde el **CINDOC,** y se encuentran a disposición del interesado en el **CINDOC** al precio de 4.000 ptas.

Descuento del 50 % a los suscriptores de **Mundo Científico** (2.000 ptas.).

CUPÓN DE PEDIDO

☐ ¿Disminuye la fertilidad masculina?.....*4.000 ptas*

El **CINDOC** dispone de un servicio de consultas bibliográficas, que proporciona referencias en inglés, en la mayor parte de los casos, sobre una gran variedad de temas, pertenecientes a los campos de las Ciencias aplicadas, la Tecnología, las Ciencias Sociales y las Humanidades, mediante la conexión con diversos distribuidores de Bases de Datos nacionales e internacionales.

CINDOC - Consultas Bibliográficas
Joaquín Costa 22
28002 Madrid
Télex: 22628 CIDMD/E
Teléfono: (91) 563 54 82
Fax: (91) 564 26 44
Adelrey @ cc.csic.es

CONTENTS Nº 171 SEPTEMBER 1996

701 SCIENCE AND SOCIETY
706 TECHNOLOGY
708 INFORMATION TECHNOLOGY

ARTICLES

710 **A NEW LOOK AT FRANCE'S CONTAMINATED-BLOOD SCANDAL**
by Catherine Manuel and Pascal Auquier

720 **THE CASE OF SPNISH HAEMOPHILIACS**
by Ignacio Bravo

722 **THE AID'S VARIABILITY**
by Rafael Nájera Morrondo

728 **ANTIBODIES FOR THE CARE OF PLANTS**
by Marie-Noëlle Rosso and Pierre Abad

730 **THE WORKING HARDSHIPS OF RUSSIA'S SCIENTISTS**
by Faïz Henni

734 **WHALES, SPERM WHALES AND DOLPHINS**
by Michel C. Milinkovitch

736 **RIVERS MAY HARBOR ENTIRELY INVISIBLE ECOSYSTEMS**
by Janine Gibert, Pierre Marmonier and Marie-José Dole-Olivier

739 **THE THURING MACHINE'S GHOST AND GOTTLOB FREGE'S ANGELS**
by Bruno Latour

740 **ON-OFF SWITCHES FOR GENETIC MUTATION IN MICE**
by Florence Rosier

742 **FRACTURE FORMATION IN DRYING SUSPENSIONS**
by Catherine Allain and François Parisse

746 **THE MISTERY OF THE 30-MILLION YEAR «YELLOW CHAMBER»**
by Jorge Wagensberg, C. Roberto F. Brandao and Cesare Baroni Urbani

752 **HISTORY SCIENCES SOCIETIES**
by Alberto Gomis

760 **IS THE ENVIRONMENT MAKING MALES LESS FERTILE?**
by Bernard Jégou

766 **CHEMISTRY AT A MILLIONTH OF A BILLIONTH OF A SECOND**
by Yann Gauduel

772 **THE ORIGINS OF MAN'S BEST FRIEND**
by Darcy F. Morey

778 **FROM IDEAS TO THINGS: THE MEDICAL SCANNER AS RADIATION SOURCE, DETECTOR, AND VACUUM CLEANER**
by André Giordan

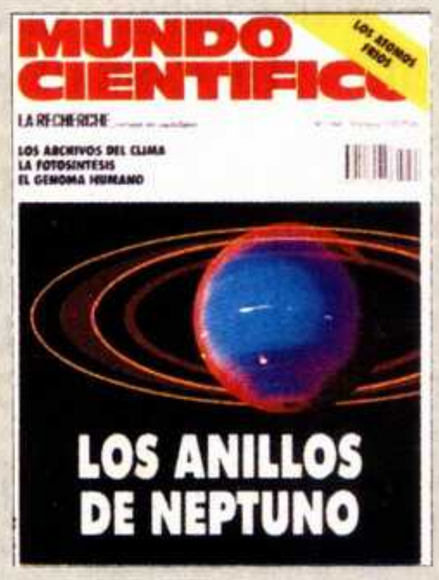
779 *COLUMNS*
Jorge Wagensberg Even Chemists Are Far from Perfect
Antoine Danchin Evolutionary Function and Opportunism

780 **LET'S GO «BAC» TO BASICS**
THE CELL, BASIC UNIT OF LIFE
by Marie-Hélène Grosbras

784 SCIENCE BOOKS
787 DIARY
788 SUMMONS, ASSISTANCE AND GRANTS
790 GAMES
792 ON THE WEB
792 SOLUTIONS, ISSUE Nº 170

SUSCRÍBASE A MUNDO CIENTIFICO

LA RECHERCHE, *versión en castellano*



MUNDO CIENTIFICO

• ASESOR CIENTÍFICO
Jaume Josa

• COMITÉ DE REDACCIÓN
Mercé Durfort
Ignacio Bravo

• REDACCIÓN Y COORDINACIÓN
Ofelia Favarón

• REVISIÓN LINGÜÍSTICA
Mª Vinyet Carmona Modolell

• DISEÑO GRÁFICO
Mercedes Ruiz-Larrea

LA RECHERCHE

• DIRECTOR GENERAL
Stéphane Khémis

• REDACTOR JEFE
Olivier Postel-Vinay

• COMITÉ CIENTÍFICO
Marc Augé • Claude Cohen-Tannoudji
Vincent Courtillot • Antoine Danchin
Jean-Gabriel Ganascia • Elisabeth Giacobino
• Marc Jeannerod • Jean-Claude Lehmann
Jean-Marie Lehn • Claude Lorius
Luc Montagnier • Alain Omont

ASESORAMIENTO Y TRADUCCIÓN
Regreso al caso de la sangre contaminada; Sobre el web; ¿Disminuye la fertilidad masculina; Anticuerpos para el cuidado de las plantas; Ratones «knockout» ¿están de moda?: *Jaume Gavaldà*; El largo sufrimiento de los investigadores de Rusia; El origen del más viejo amigo del hombre; Ballenas cachalotes y delfines: *Amadeu Montoto*; Un río puede ocultar otro; Crónicas; Ciencia básica; De la idea...al hecho; Juegos; Fracturas bien ordenadas; La química de la milbillonésima de segundo; La rebelión de los ángeles de Frege: *Joan Pericay*.

EDITA
RBA Revistas S.A.
Pérez Galdós 36
08012 Barcelona (España)
Tel. (93) 415 73 74* Fax (93) 217 73 78

Coordinadora Editorial
Montserrat Mulero

Directora Comercial
Ariadna Hernández

Directora de Publicidad
Marta Bellés
Publicidad
Elena Ruvireta
Príncipe de Asturias 66
08012 Barcelona
Tel. (93) 415 23 22
Fax (93) 238 07 30

SUSCRIPCIONES
Servicio de Atención al Cliente
Pérez Galdós 36
08012 Barcelona (España)
Tel. (93) 415 40 50
Fax (93) 416 00 89
Horario: de 9 a 14 y de 15 a 18 hs
(de lunes a viernes)
Resp. Dpto.: Isabel Albareda

PROMOCIÓN SUSCRIPCIONES
Jefes de zona
Amparo Álvarez Iranzo
Luis A. Griffo

Distribución: **Marco Ibérica, S.A.**
Fotomecánica: FOINSA
Impresión-encuadernación: ROTOCAYFO, S.A.
Sta. Perpetua de Mogoda, Barcelona.
B.10.896-81/©Para la lengua española
Editorial Fontalba, S.A. 1981
Impreso en España-Pinted in Spain

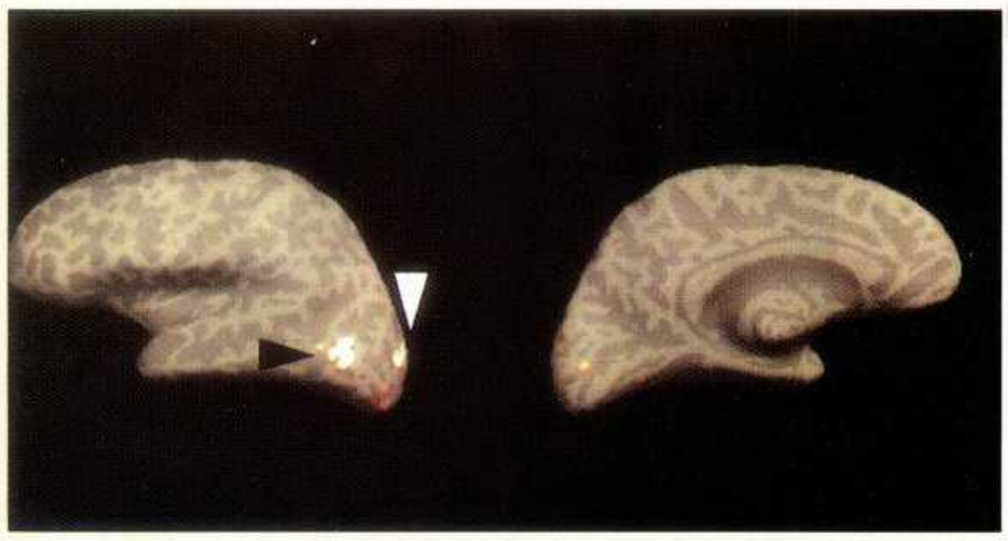
Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin la autorización de los editores. *Mundo Científico* no hace necesariamente suyas las opiniones y criterios expresados por sus colaboradores.

El precio para Canarias, el mismo de la portada incluida sobretasa aérea.

MUNDO CIENTIFICO

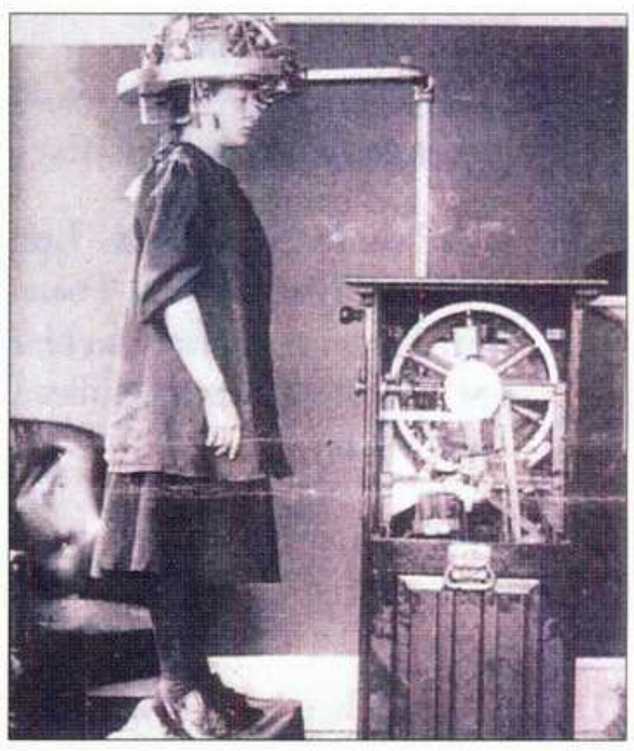
ESPECIAL EL CEREBRO

avance próximo número:



LA VISIÓN, UNA PERCEPCIÓN SUBJETIVA
El córtex visual del hombre está muy próximo al del simio. La imaginería permite pasar al análisis de la subjetividad.

UN TRAMPOLÍN PARA LAS CIENCIAS COGNITIVAS.
La imaginería obliga a revisar numerosos conceptos, comprendido el del lóbulo frontal como gran supervisor. Una ganga para los cognitivistas.



EN BUSCA DE LAS CAUSAS DEL AUTISMO
por B. Garreau, M. Zilbovicius.

EL SINGULAR CEREBRO DE LOS DISLÉXICOS
por F. Démonet.

NACIMIENTO DE UNA BIOLOGÍA DEL LENGUAJE
por R. Wise.

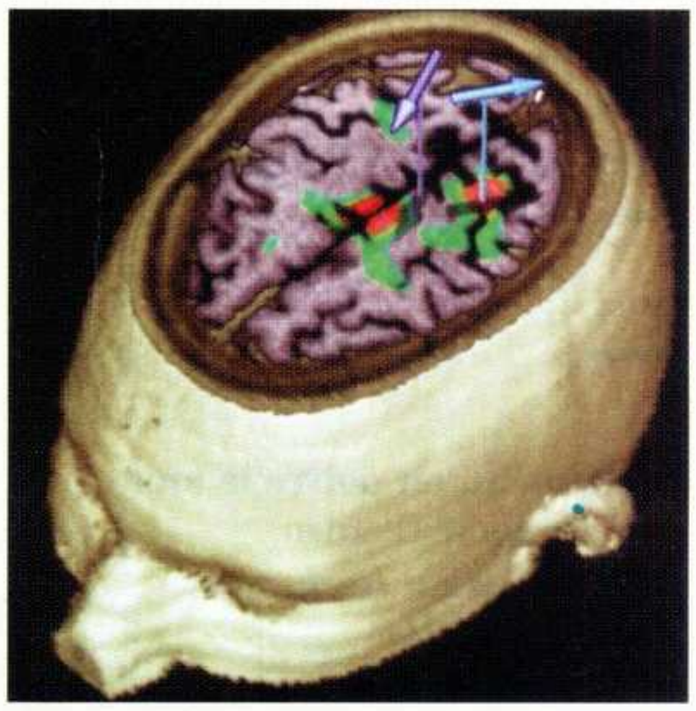
LA IMAGINERÍA AL SERVICIO DEL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA
por F. Mauguière, I. Merlet, P. Ryvlin y D. Le Bras.

HACIA UNA GEOGRAFÍA DE LA ESQUIZOFRENIA
por C.D. Frith.

UN ATLAS DEL CEREBRO EN INTERNET
por P.T. Fox y J.L. Lancaster.

LA NEUROANATOMÍA ENTRA EN LA ERA DE LA INFORMÁTICA
por A.C. Evans.

CONVOCATORIAS Y BECAS

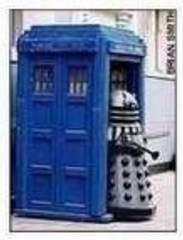


LOS NUEVOS PROGRESOS DE LA IMAGINERÍA
Desde ahora es posible entrecruzar en tiempo real las dos técnicas de base de la imaginería cerebral: la tomografía por emisión de positrones (TEP) y la imaginería por resonancia magnética funcional (IRMf).

LA EXTENSIÓN DE LAS ÁREAS VISUALES EN LOS SORDOS.
Genética o adquirida en la tierna infancia, la sordera conduce a una reorganización parcial del cerebro.

ESPACIO DE PUBLICIDAD

EX LIBRIS Scan Digit



The Doctor

http://thedoctorwho1967.blogspot.com.ar/

http://el1900.blogspot.com.ar/

http://librosrevistasinteresesanexo.blogspot.com.ar/

https://labibliotecadeldrmoreau.blogspot.com/